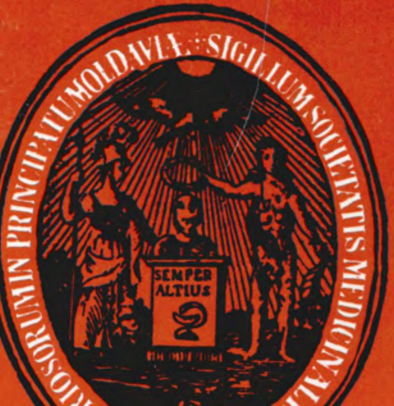
VOL. 105 OCTOMBRIE – DECEMBRIE 2001 ISSN : 0048 – 7848 Nr. 4

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

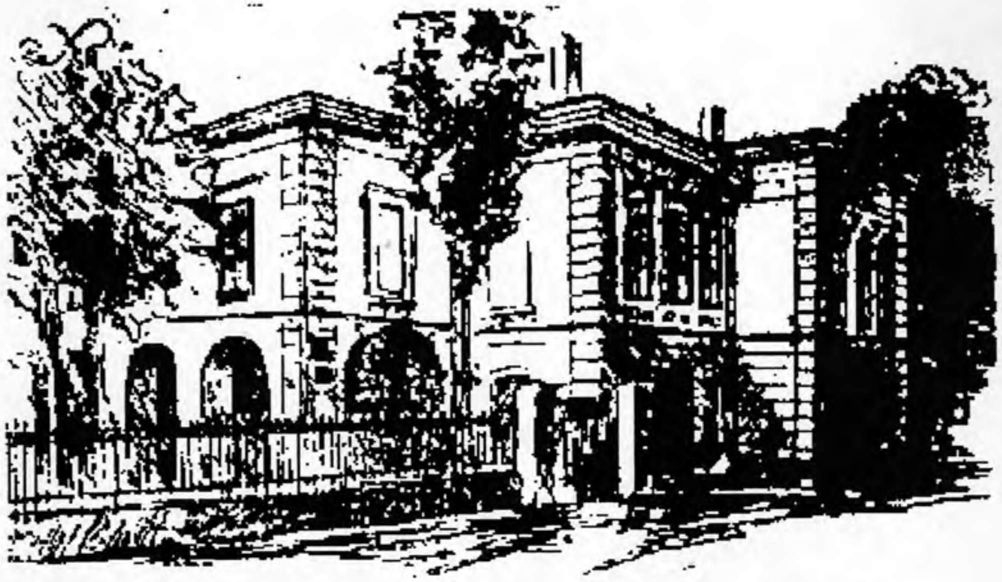
A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI



Revista este inclusa in
INDEX MEDICUS
si in **MEDLINE**

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicații.
On désire établir l'échange avec d'autre publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch cinzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887,
primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887,
the first issue come out in January.



Sediul Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi

Revista Medico-Chirurgicală este sponsorizată de :

COLEGIUL MEDICILOR DIN IAŞI

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
EUSEBIE ZBRANCA, VALERIU RUSU,
VASILE BURLUI, FLORIN TOPOLICEANU

SECRETAR
EUGEN TÂRCOVEANU

TREZORIER
AUREL IVAN

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, ALLA VÂŢĂ, GHEORGHE SCRIPCARU

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
T. Ciornea
Gh. Costăchescu
Carmen Cotrutz
C. Cotrutz
C. Cotuţiu
D. Costin
M. Covic
Gh. Dănilă
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Doina Frâncu
Viorica Gavăt
M.R. Găleşanu
Mariana Graur
J. Hurjui
N. Ianovici
G. Mihalache
T. Mihăescu
O. Mungiu
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Georgeta Siniţchi
C. Stanciu
I. Stratan
Felicia Ştefanache
F. Topoliceanu
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Gheorghe DĂNILĂ
Gabriel UNGUREANU
Doina AZOICĂI

Secretar general de redacţie
Alexandru Dan CIOCHINĂ

Secretari de redacţie
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Florin MITU, Lucian INDREI,
Cristina CIJEVSCHI-PRELIPCEAN

Redactori:
Ovidiu ALEXA, Mariana BERLESCU, Vasile Liviu DRUG,
Carmen VULPOI, Aurora CONSTANTINESCU, Mihaela MUNTEANU,
Lucian BOICULESEI, Corina DIMA-COZMA

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
The Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
6600 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 105/2001, Nr. 4

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, Tel. 142980

Cont Banca Comercială, filiala Iaşi 45107222

SUMAR

EDITORIALE

V. Rusu: Un editorial istoric publicat în cele mai prestigioase reviste medicale din lume 623
C. Stanciu: Ethics, research and Helsinki declaration 626
A. Ivan, Doina Azoicăi: Infecţiile nosocomiale - problemă de risc major în prestaţiile pentru medicina omului sănătos şi medicina omului bolnav 628

ACTUALITĂŢI

I. Haulică, P.C. Boişteanu: De la genetica moleculară la genomica funcţională şi fiziom 633
Irena Răileanu, V. Rusu, Cipriana Ştefănescu, L. Cinotti: 18F FDG PET - aplicaţii în oncologie (I) 638
Anca Trifan, G. Balan, C. Stanciu: Pancreatic enzymes replacement therapy in chronic pancreatitis: an update 646
A. Covic, P. Gusbeth-Tatomir, Maria Covic: Riscul cardiovascular după transplantul de grefă renală(I): hipertensiunea arterială şi hipertrofia ventriculară stângă 651
Ana Stratone, Carmen Stratone, Roxana Chiruţă, Fl. Topoliceanu: Implicaţii normale şi patologice ale citokinelor 657
Otilia-Mihaela Vasiliu, L.M. Goga, Carmen Elena Cotrutz, C. Cotrutz, C.R. Ionescu: Roluri fiziologice şi patologice ale apoptozei 662
Simona Daniela Ionescu, V. Şandru, Alina Burdujan, Svetlana Tovarniţchi: Sistemul renină-angiotensină: implicaţii în patologie, posibilităţi terapeutice, perspective 669
Mihaela Grigore, Anca Indrei: The role of heat shock proteins in reproduction 674
L. Şorodoc, D. Păduraru, F. Filipoiu, Antonela Narcisa Şorodoc, Luminiţa Păduraru: Sindromul White-Bland-Garland: maxima dezvoltare naturală a anastomozelor intercoronariene (II) 677
Cristina Cijevschi Prelipcean: Peritonita bacteriană spontană - complicaţie subevaluată în ciroza hepatică 682
D. Negru, D. Păduraru, Irina Negru, G. Lupu, Dana-Cici Gheorghiu: Cancerul renal de mici dimensiuni - actualităţi şi management 685
Cătălina Morăraşu, Mihaela Brânză, Corina Bortă, G. Morăraşu, Carelia Boza, Oana Rogojină: Comunicarea şi iatrogenia prin comunicare 690

ARTICOLE ORIGINALE

V. Rusu, Cipriana Ştefănescu, Ştefana Maria Rusu, Daniela Diculencu, Anica Iacobovici, Olivia Dorneanu: Studiul mecanismului de captare a Tc-99m MIBI pe culturi de *Mycobacterium tuberculosis* şi de celulele normale (fibroblaste şi miocite) 693
Gh. Petrescu, M. Costuleanu, Simona Mihaela Slătineanu, Liliana Foia, Natalia Costuleanu, Angela Costuleanu: Contractile effects of intracellularly administered Angiotensin II are partially dependent on membrane receptors internalisation in isolated rat aorta ... 700
Gr. Mihalache, D. Păduraru, Carmen Lăcrămioara Zamfir, Mihaela Grigore, F. Filipoiu, Anca Indrei: Implicaţiile fenitoinei asupra metanefrosului uman 705

D. Păduraru, L. Şorodoc, Luminiţa Păduraru, Anca Indrei, D. Negru, C. Stan, A. Knieling: Bazele anatomo-fiziopatologice ale investigaţiilor şi tratamentului în ischemia intestinală 708
M. Zamfir, D. Păduraru, F. Filipoiu, G. Lupu, C. Stan, Dana Pintilie, Anca Drăgean, Cristina Luca: Corelaţiile dintre tipurile de distribuţie ale arterei mezenterice inferioare şi aspectul mezoului 715
Irina Brumboiu, I.S. Bocşan, P. Chernichow, Delia Hergea, Adina Pojar: Studiu pilot privind implementarea metodei de clasificare în grupe omogene de bolnavi în activitatea medicală din România 721
F. Mitu, Magda Mitu: Disfuncţia diastolică a ventriculului stâng la pacienţii cu cardiopatie coronariană: particularităţi clinice 733
Carmen Anton, E. Anton, V. Drug, C. Stanciu: Refluxul gastro-esofagian în sarcină: monitorizarea pH-ului esofagian în 24 de ore 740
D.L. Ionescu: Litiaza veziculară şi cardiopatia ischemică 746
Carmen Vulpoi, E. Zbranca, Cristina Preda, Maria-Christina Ungureanu: Utilitatea ecografiei în evaluarea tiroiditei subacute 749
Rodica Ghiuru, C. Rezuş, V. Ambăruş, Simona Daniela Ionescu, A. Cosovanu: Tratamentul cu Nevibolol în hipertensiunea arterială esenţială 756
Gabriela Suditu, Anca Toma, Mihaela Voiculescu: Tratamentul alopeciei areata cu Diphencyprone 760
N. Georgescu, O. Alexa, L. Stratan: Tratamentul fracturilor deplasate ale colului femural. Osteosinteză sau artroplastie 763
Lidia Andriescu, M. Păcurariu, R. Dănilă, M. Antonoaie, C. Dragomir: Factori ce influenţează rezultatele tratamentului chirurgical în miastenia gravis 769
Tatiana Turcu, V. Luca, Cătălina Luca, Erica Rudnic: Sensitivity and resistance to antibiotics of *Streptococcus pneumoniae* involved in severe infections (1990-2000) ... 773
Egidia Miftode, V. Luca, D. Mihal ache, D. Leca, E. Stefanidis, C. Anuţa, L. Sabadis: Spinal epidural abcess 778
Cătălina Morăraşu, V. Burlui, Corina Bortă, Laura Ignat, B. Bortă, G. Morăraşu: Evaluarea nivelului zgomotului în cabinetul stomatologic 785
Irina-Draga Căruntu, Cătălina Morăraşu, V. Burlui, I. Ciobanu: Morphological features in the embryological development of the anterior arch of the mandible 790
O. Ciobanu, Gabriela Ciobanu: Zeolitical materials for microbiological filtrations 795

CAZURI CLINICE

L. Şorodoc, L.L. Indrei, Beatrice Benchea, Ileana Zaharia: Intoxicaţie cu ciuperci la un pacient cu hepatită autoimună 799
D. Costin, Cristina Hothazie, A.S. Popa, Camelia Bogdănici, D. Petraru, A. Vlad, M. Burlea: Dacriocistita cronică fistulizată într-un caz de sindrom Rubinstein-Taybi 803
Oana Ionescu, Carmen Vulpoi, Maria-Christina Ungureanu, D. Ionescu, E. Zbranca: Fertilitatea în prolactinom - consideraţii asupra unor cazuri clinice 806

TEHNICI ŞI METODE

O. Alexa, N. Georgescu: Osteosinteza cu şurub de compresie în fracturile trohanteriene. Consideraţii pe baza a 128 de cazuri operate 810
Gh. Iacob, Al.D. Ciochină, O. Bredeţean: Metoda purtătorului magnetic - o perspectivă în tratamentul antitumoral 815

RECENZIE 822
VIAŢA S.M.N. 823
INDEX 827

Noutăţi: pp. 625, 627, 632, 656, 661, 668, 681, 689, 692, 699, 714, 720, 732, 755, 768, 772, 777, 789, 798, 802, 805, 814, 821

Vol. 105/2001, Nr. 4

CONTENTS

EDITORIALS

V. Rusu: A historic editorial published in the world most prestigious medical journals 623
C. Stanciu: Ethics, research and Helsinki declaration 626
A. Ivan, Doina Azoicăi: Nosocomial infections - major risk in medical performances 628

ADVANCES IN MEDICAL SCIENCES

I. Haulică, P.C. Boişteanu: From molecular genetics to functional genomic and physiom 633
Irena Răileanu, V. Rusu, Cipriana Ştefănescu, L. Cinotti: 18F FDG PET - applications in oncology (I) 638
Anca Trifan, G. Balan, C. Stanciu: Pancreatic enzymes replacement therapy in chronic pancreatitis: an update 646
A. Covic, P. Gusbeth-Tatomir, Maria Covic: The cardiovascular risk after renal transplantation (I): hypertension and left ventricular hypertrophy 651
Ana Stratone, Carmen Stratone, Roxana Chiruţă, Fl. Topoliceanu: Normal and pathologic implication of cytokines 657
Otilia-Mihaela Vasiliu, L.M. Goga, Carmen Elena Cotrutz, C. Cotrutz, C.R. Ionescu: Physiological and pathological roles of apoptosis 662
Simona Daniela Ionescu, V. Şandru, Alina Burdujan, Svetlana Tovarniţchi: The renin-angiotensin system: pathology implications, therapeutic possibilities, perspectives ... 669
Mihaela Grigore, Anca Indrei: The role of heat shock proteins in reproduction 674
L. Şorodoc, D. Păduraru, F. Filipoiu, Antonela Narcisa Şorodoc, Luminiţa Păduraru: White-Bland-Garland syndrome: the maximum natural development of the coronary anastomosis (II) 677
Cristina Cijevschi Prelipcean: Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) - under evaluated complication in liver cirrhosis 682
D. Negru, D. Păduraru, Irina Negru, G. Lupu, Dana-Cici Gheorghiu: Small renal cell carcinoma - an update and managlument 685
Cătălina Morăraşu, Mihaela Brânză, Corina Bortă, G. Morăraşu, Carelia Boza, Oana Rogojină: Communication and iatrogenesis through communication 690

ORIGINAL PAPERS

V. Rusu, Cipriana Ştefănescu, Ştefana Maria Rusu, Daniela Diculencu, Anica Iacobovici, Olivia Dorneanu: Assessment of Tc-99m MIBI uptake mechanism in *Mycobacterium tuberculosis* and normal cells (fibroblastes and myocites) cultures 693
Gh. Petrescu, M. Costuleanu, Simona Mihaela Slătineanu, Liliana Foia, Natalia Costuleanu, Angela Costuleanu: Contractile effects of intracellularly administered Angiotensin II are partially dependent on membrane receptors internalisation in isolated rat aorta 700
Gr. Mihalache, D. Păduraru, Carmen Lăcrămioara Zamfir, Mihaela Grigore, F. Filipoiu, Anca Indrei: Phenitoin implication on human metanephros 705
D. Păduraru, L. Şorodoc, Luminiţa Păduraru, Anca Indrei, D. Negru, C. Stan, A. Knieling: Anatomic and physio-pathologic basis of diagnosis and treatment in intestinal ischemia .. 708

M. Zamfir, D. Păduraru, F. Filipoiu, G. Lupu, C. Stan, Dana Pintilie, Anca Drăgean, Cristina Luca: Correlations between the types of distribution of the branches of the inferior mesenteric artery and the aspect of the mesocolon 715
Irina Brumboiu, I.S. Bocşan, P. Chernichow, Delia Hergea, Adina Pojar: A pilot study about implementation in Romanian medical activity of diagnosis related group classification 721
F. Mitu, Magda Mitu: Clinical aspects of the left ventricular diastolic dysfunction at pacients with coronary heart disease 733
Carmen Anton, E. Anton, V. Drug, C. Stanciu: Gastroesophageal reflex during pregnancy: 24-hour esophageal pH monitoring 740
D.L. Ionescu: The gallstone and ischaemic heart disease 746
Carmen Vulpoi, E. Zbranca, Cristina Preda, Maria-Christina Ungureanu: Utility of ultrasonography in the evaluation of subacute thyroiditis 749
Rodica Ghiuru, C. Rezuş, V. Ambăruş, Simona Daniela Ionescu, A. Cosovanu: Nevibolol treatment in essential arterial hypertension 756
Gabriela Suditu, Anca Toma, Mihaela Voiculescu: Treatment of alopecia areata with Diphencyprone 760
N. Georgescu, O. Alexa, L. Stratan: Displaced femoral neck fracture. Internal fixation vs. arthroplasty 763
Lidia Andriescu, M. Păcurariu, R. Dănilă, M. Antonoaie, C. Dragomir: Factors that may influence the surgical outcome in myasthenia gravis 769
Tatiana Turcu, V. Luca, Cătălina Luca, Erica Rudnic: Sensitivity and resistance to antibiotics of *Streptococcus pneumoniae* involved in severe infections (1990-2000) 773
Egidia Miftode, V. Luca, D. Mihalache, D. Leca, E. Stefanidis, C. Anuţa, L. Sabadis: Spinal epidural abcess 778
Cătălina Morăraşu, V. Burlui, Corina Bortă, Laura Ignat, B. Bortă, G. Morăraşu: The evaluation of sound level in dental practice 785
Irina-Draga Căruntu, Cătălina Morăraşu, V. Burlui, I. Ciobanu: Morphological features in the embryological development of the anterior arch of the mandible 790
O. Ciobanu, Gabriela Ciobanu: Zeolitical materials for microbiological filtrations 795

CASE REPORTS

L. Şorodoc, L.L. Indrei, Beatrice Benchea, Ileana Zaharia: Mushroom poisoning to an autoimmune hepatitis patient 799
D. Costin, Cristina Hothazie, A.S. Popa, Camelia Bogdănici, D. Petraru, A. Vlad, M. Burlea: Fistulised chronic dacryocystitis in a Rubinstein–Taybi syndrome 803
Oana Ionescu, Carmen Vulpoi, Maria-Christina Ungureanu, D. Ionescu, E. Zbranca: Fertility in prolactinomas – considerations concerning some clinical cases 806

TEHNIQUES AND METHODS

O. Alexa, N. Georgescu: Compression hip screw in trochanteric fractures. Conclusions based on 128 cases 810
Gh. Iacob, Al. D Ciochină, O. Bredeţean: Magnetic carrier method – an expectation for antitumoral therapy 815

REVIEW 822
S.M.N. LIFE 823
INDEX 827

***

News: pp. 625, 627, 632, 656, 661, 668, 681, 689, 692, 699, 714, 720, 732, 755, 768, 772, 777, 789, 798, 802, 805, 814, 821

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

EDITORIALE

UN EDITORIAL ISTORIC PUBLICAT ÎN CELE MAI PRESTIGIOASE REVISTE MEDICALE DIN LUME

La mijlocul lunii septembrie în acest an, în 13 dintre cele mai prestigioase reviste medicale din lume, a fost publicat un editorial identic. Editorialul care, suntem convinşi, semnifică un moment istoric în evoluţia publicaţiilor medicale, este semnat de către conducătorii revistelor respective. Cităm doar câteva nume: ***Jeffrey M. Drazen***, M. D., Editor-in-Chief, *New England Journal of Medicine*, ***Richard Horton***, F. R. C. P., Editor, *Lancet*, ***Frank Davidoff***, M. D., Editor Emeritus, *Annals of Internal Medicine*, ***Sheldon Kotzin***, Executive Editor, MEDLINE / Index Medicus.

Titlul editorialului la care ne referim este clar şi sugestiv: *Sponsor-ship, Autorship, and Accountability*. Îngrijoraţi de influenţa deosebit de mare pe care industria farmaceutică o exercită asupra cercetării ştiinţifice, redactorii şefi ai revistelor medicale situate scientometric în vârful ierarhiei mondiale, au hotărât să urmeze o conduită comună. Astfel, s-a convenit ca publicaţiile respective să îşi rezerve dreptul de a refuza publicarea lucrărilor finanţate de către diferite firme farmaceutice dacă nu este garantată independenţa cercetătorilor.

În cele ce urmează ne vom referi mai puţin la conţinutul editorialului, care poate fi citit, de exemplu, din *N Engl J Med*, 13 sept. 2001, vol. 345, nr. 11, pp. 825-826. Este mult mai interesant să observăm de ce s-a ajuns la decizia selecţiei lucrărilor publicate după un nou criteriu, evident, cu menţinerea criteriilor (*peer-review*) care asigură prestigiul primelor reviste medicale ale lumii. De notat că şi revista *Nature*, un adevărat buletin oficial al ştiinţei mondiale, în care sunt publicate lucrări ale cercetătorilor din toate specialităţile, a anunţat în numărul din 23 august a.c. o nouă politică de transparenţă (Pentru cei interesaţi: ***P. Campbell***, Editor-in-Chief, Declaration of financial interests, *Nature*, 2001, 412, 6849, 751). Astfel, începând cu 1 octombrie autorii care publică în prestigioasa revistă britanică sunt invitaţi să descrie legăturile financiare stabilite cu sectorul privat. Aceasta *„pentru a ajuta cititorii să stabilească propria lor judecată în deplină libertate."* Este o diferenţă vizibilă de nuanţă faţă de decizia mult mai categorică a marilor reviste medicale de a respinge, pur şi simplu, lucrările cu o finanţare privată mult prea interesată. Laboratoarele producătoare de medicamente urmăresc, în mod deosebit, publicarea studiilor referitoare la medicamente în aceste reviste, pe care medicii practicieni le consideră surse de mare credibilitate pentru orientarea prescripţiilor. Numai că, în ultimii ani, industria farmaceutică a devenit unul dintre principalii comanditari de fonduri în cercetarea biomedicală. Firmele farmaceutice finanţează îndeosebi studii asupra securităţii şi eficacităţii produselor proprii. Apar rezultate ale unor trial-uri clinice sau ale unor studii multicentrice extrem de elaborate, care sunt conduse de profesori din facultăţile de medicină sau de alte somităţi în domeniu. În aceste condiţii, rezultatele sunt acceptate cu consecinţe financiare dintre cele mai favorabile pentru producătorii de medicamente.

Pe de altă parte, cercetătorii înşişi au nevoie de fonduri. În SUA, de exemplu, chiar cercetătorii cei mai favorizaţi materialiceşte primesc 40% din fonduri de la companiile farmaceutice. Dependenţa este încă şi mai mare în cazul grupurilor de cercetare private care primesc peste 60%

din fonduri de la producătorii de medicamente.

Decizia revistelor de elită a venit după descoperirea unor cazuri în care unele laboratoare au încercat să împiedice publicarea unor studii care le erau defavorabile sau să favorizeze ajustarea unor rezultate insuficient de clare. Puţine dintre aceste cazuri au devenit publice, dar în luna mai a acestui an, ***Frank Davidoff***, un redactor şef extrem de cunoscut, s-a exprimat extrem de clar la un congres internaţional desfăşurat la *Philadelphia*: *„Problema a luat o dimensiune enormă"*. Mult mai explicită s-a dovedit ***Maria Angell***, fostă redactor şef la *N Engl J Med*: *„Autorul principal nu are cunoştinţă de toate datele publicate"*. Ea îşi aminteşte că a primit manuscrise în care metodologia proprie fusese omisă, sub pretextul că se făceau referiri la o „specialitate farmaceutică". Un argument extrem de clar l-a oferit ***Lisa Bero***, profesor de farmacie clinică şi de politică sanitară la Universitatea California - San Francisco: *sondajele au arătat că studiile finanţate de laboratoarele farmaceutice sunt adesea mai favorabile produsului testat decât cele efectuate în contul altor solicitanţi*. În acordurile de finanţare cu firmele farmaceutice, numeroase facultăţi de medicină au introdus o clauză care stipulează libertatea cercetătorilor de a publica rezultatele chiar când acestea sunt negative. Dar, aşa cum constată ***Lisa Bero***: *„chiar cu această garanţie, puteţi avea neplăceri şi să vă simţiţi stresaţi la ideea că nu veţi mai găsi finanţare"*.

Cum au reacţionat responsabilii industriei farmaceutice? Deocamdată, editorialul fiind prea recent, nu s-a publicat nimic în acest sens, dar este de presupus că replicile nu vor fi deloc amabile. În plus, câteva episoade anterioare sunt semnificative. Astfel, cu puţin timp înainte de apariţia editorialului, ***Bert Spilker***, director pentru afaceri ştiinţifice şi reglementări la *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*, califică drept *„perfect absurde"* îngrijorările editorilor: *„Ei se opun tot mai mult, de fapt, la ideea de a lua în considerare o perspectivă industrială"*. Tot ***Bert Spilker*** afirmă că universitarii care participă la cercetări au *„deplina libertate de a aduce corecturi, sugestii şi chiar o concluzie manuscriselor. Cu foarte rare excepţii, totul se petrece remarcabil"*. Dar acelaşi director continuă, cu argumente interpretabile: *„Frecvent, laboratoarele controlează accesul la date şi decid asupra persoanei care va scrie articolul. Este adesea mai uşor pentru comanditar sau pentru grupul angajat în studiu să scrie lucrarea. Cel mai adesea, universitarii sunt prea ocupaţi pentru a găsi timpul necesar pentru redactare"*. (Citat dintr-un articol publicat în *The Washington Post* şi republicat în *Courrier International*, nr. 46/566, 6-12 sept. 2001, p. 46 sub titlul *„Face aux labos, les revues médicales contre-attaquent"*).

Mult mai nuanţat se dovedeşte în comentariul său ***Robert Temple***, director de politică medicală la Centrul de evaluare şi de cercetare farmaceutică în cadrul puternicei instituţii americane care este *Food and Drug Administration*: *„Un lucru pe care l-am aflat de mult timp este că persoana care scrie ante-proiectul are multă putere. În continuare aparţine revistelor să se întrebe dacă subiectul trebuie prezentat în maniera în care a fost trimis şi dacă trebuie crezut ceea ce este scris"*. Această opinie echilibrată vine din partea unui reprezentat al unei structuri guvernamentale, iar firmele farmaceutice nu numai că nu o acceptă, dar se dovedesc şi abile în apărarea intereselor. Trei exemple recente sunt edificatoare. Primul: anul trecut un grup de cercetători de la Universitatea California au publicat un studiu din care rezulta că *Remune*, un tratament imunitar conceput împotriva HIV nu era eficient la pacienţii deja supuşi la un alt tratament. *Laboratorul Immune Reponse*, din *Carlsbad*, California, cu care grupul respectiv de cercetători avea un contract, a dat în judecată pe universitari solicitând despăgubiri între 7-10 milioane de dolari pentru prejudiciul cauzat.

Un al doilea exemplu: ***Nancy Olivieri***, cercetătoare la *Universitatea din Toronto* a constatat anularea contractului său cu laboratorul canadian *Apotex* după ce a publicat, în 1998, un articol în care semnala un efect secundar grav în cazul medicamentului deferiprone, pe care îl testa. Se pare că în contract era cuprinsă o clauză de non-divulgare. Totuşi, ***Elie Betito***, director la *Apotex* a afirmat că respectivul contract a fost anulat deoarece ***Nancy Olivieri*** nu a respectat protocolul de lucru, ci nu din cauza publicării reultatelor negative.

Ultimul caz este şi mai relevant. La începutul anilor 1990, ***Betty Dong***, farmacolog la *Universitatea California*, a descoperit că variante genetice ale tiroxinei erau mai ieftine şi tot atât de eficiente ca medicamentul *Synthroid*, fabricat de *Knoll Pharmaceuticals*, care îi finanţa cercetările. Finanţatorul a reacţionat prin blocarea publicării rezultatelor timp de 7 ani. Dar, în anul 1999, firma a avut o surpriză neplăcută: a fost obligată să plătească aproape 42 milioane de dolari ca urmare a acţiunii intentate în 37 de state ale SUA pentru declaraţii mincinoase asupra superiorităţii medicamentului *Synthroid* şi pentru împiedicarea publicării rezultatului studiului.

Concomitent cu editorialul, în revistele menţionate, a fost inclusă secţiunea revizuită a regulilor de etică obligatorii pentru publicaţiile medicale: *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journales: Writings and Editing for Biomedical Publication*. Ediţia întreagă revizuită din *Uniform Requirements* va fi tipărită mai târziu.

Un conflict de interese există când autorul (sau instituţia căreia îi aparţine autorul), specialistul care efectuează evaluarea sau editorul au relaţii financiare sau de prietenie cu persoane sau organizaţii care pot exercita o influenţă improprie eticii unei publicaţii medicale. Acum, pe primul loc în materie de influenţă proprie eticii se află reprezentanţii laboratoarelor farmaceutice. Prin iniţiativa celor mai apreciate reviste medicale, această influenţă va fi controlată. Mai rămân însă şi alte surse de conflicte de interese. Cei care încearcă să aspire către „lumea bună" a publicaţiilor medicale le pot resimţi.

Prof. dr. Valeriu RUSU
redactor şef

NOUTATE

DENSITATEA OSOASĂ ŞI RISCUL NEOPLASMULUI MAMAR

Densitatea osoasă ar putea fi un bun predictor al riscului de neoplasm mamar la femeia în vârstă, raportează o echipă de cercetători ai Centrului Medical Universitar Pittsburgh. Femeile despistate cu hiperdensitate osoasă la cel puţin 3 nivele ar avea un risc de trei ori mai mare de a dezvolta neoplasm mamar, decât femeile cu densitate osoasă diminuată. Studiul a urmărit 8905 femei cu vârsta de peste 65 de ani, aproape 7 ani, şi s-au făcut determinări periodice ale densităţii osoase la cel puţin 3 nivele. S-a constatat că pacientele cu valori ridicate ale densităţii osoase au avut un risc de 2,7 ori mai mare de a dezvolta carcinom mamar, decât cele cu valori diminuate. Explicaţile posibile vizează, în primul rând, dezechilibre ale hormonilor estrogenici şi receptorilor lor dar se studiază şi alte ipoteze. (Vastag B., Bone density predicts breast cancer, *JAMA*, 2001, 286, 3, 295-298)

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

ETHICS, RESEARCH, AND HELSINKI DECLARATION

Basic moral principles of medical ethics are as old as the medical profession itself and they were succinctly formulated in such codes as the Hippocratic Oath and Maimonides' Prayer. Major social and moral changes in the second half of the last century have led to an explosion in interest in medical ethics and have challenged and even modified many of the classical values. Many problems of human experimentation, abortion, organ transplantation, terminal care, genetic engineering, euthanasia etc have forced medical professionals as well as lay persons to rethink traditional medical solutions as they apply to current ethical problems.

Nowadays the "efficient" doctor is expected to have knowledge beyond the traditional matters of speciality; he/she should be at the same time, efficient in the scientific, technological and ethical compartments.

On the other hand, international medical research involving human subjects is regulated by the Helsinki Declaration (H.D.) adopted by all members nations of the World Medical Association in June 1964 in Helsinki and it has been amended several times since (Tokyo 1975, Venice 1983, Hong Kong 1989, Somerset West 1996, and Edinburgh, 2000). In the new version (Edinburgh, October 2000), only 3 of the 32 paragraphs are unchanged, while eight are completely new.

H.D. 2000 is much tougher on the duties of the researchers, saying that *"the well-being of the human subject should take precedence over the interests of science and society"* (art.5). There is a new statement (art.9) setting the H.D. in the context of national, ethical, legal or regulatory requirements that may not be *"allowed to reduce or eliminate any protections for human subjects set forth in this declaration"*. Each patient has the right to decide whether he/she wishes to participate in a research study after receiving relevant information and being adequately informed.

Art. 22 deals with informed consent. "Informed" means to be someone who knows the facts. "Consent" means permission, voluntary agreement. It follows that if a patient is going to give informed consent, he/she is clearly entitled to know that: 1) he is taking part in an experiment; 2) he has the right to know that he may decline to participate; 3) the treatment used in his case is one whose efficacy has not yet been established; 4) he has full right to withdraw his participation. The principle of obtaining informed consent is central to ethical, legal and professional good practice.

The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol" (art.13) and submitted for approval to an Ethics Committee, which has the right to approve or reject protocols.

Art. 18 of H.D. strengthens requirement for the potential benefit to outweight the risks and burdens to the subjects, especially when the subjects are healthy volunteers defined as individuals who do not suffer from any significant illness relevant to the proposed study. The healthy volunteers must be fully autonomous. In practice, in many studies, healthy volunteers have been often recruited from the researcher's own students or nursing staff; as a free consent of such "volunteers" raises delicate problems because they may be subject to pressure of varying kinds and degrees may be invalidated, this practice should be discouraged.

Art. 29 states that *"the benefits, risks and burdens and effectiveness of a new method should be tested against those of the best current prophylactic, diagnostic or therapeutic methods.This does not exclude the use of placebo"*; however, placebo should only be used where no proven prophylactic, diagnostic or therapeutic method exists. The main point of this article is that if there is an effective treatment, it must be used as comparator for a new drug rather than placebo. This limitation of placebo is ethically acceptable as comparison with placebo of the new drug in clinical trials means that patients are denied an effective treatment for the length of the trial (and, consequently, harm may result in some cases), and also means that the researches do not act in the best interest of their patients ignoring the art.5 of H.D. by taking the interests of science before the interests of the reseach subjects.

Art.11 is important, stressing that *"medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles"*; in other words, bad science is bad ethics.

Finally, the new version of H.D. requires much greater disclosure by researchers and sponsors both to subjects involved and to research ethics committees; moreover, the results of research, whether positive or negative, should be made publicly available.

In conclusion, it does not matter the country we are coming from, we have no option but to practice our research ethics in the Helsinki Declaration's terms.

Prof.dr. Carol Stanciu
Rector, U.M.F. "Gr.T. Popa" Iaşi

NOUTATE

EMBOLIZAREA VENEI PORTE PERMITE EXTINDEREA INDICAŢIILOR REZECŢIILOR HEPATICE

Studiul pleacă de la premiza hipertrofierii parenchimului hepatic normal după embolizarea portală ipsilaterală, în cazurile în care rezecţia hepatică este contraindicată doar de volumul hepatic rezidual insuficient. Grupul de studiu cuprinde 8 pacienţi cu tumori hepatice considerate, pe motivele de mai sus, inoperabile (3 carcinoame hepatocelulare, 3 cazuri cu metastaze ale unor cancere colorectale şi 2 cazuri de colangiocarcinoame). S-a practicat embolizare distală cu microparticule şi proximală cu spirală, volumul hepatic fiind apreciat înainte de embolizare şi la un interval de 6-8 săptămâni (preoperator), utilizând technica de imagistică RMN. Şase pacienţi au beneficiat de o modificare a statusului permiţând o rezecţie hepatică cu viză curativă. La ceilalţi doi pacienţi evoluţia ulterioară a bolii nu a mai permis gestul chirurgical. Este salutar de remarcat o creştere semnificativă a volumului hepatic restant programat (predominant lobul stâng) de la 350 ml la 550 ml ($p<0,05$), tehnica fiind astfel utilă pentru extinderea indicaţiilor hepatectomiilor cu viză curativă, atât pentru tumorile hepatice primitive, cât şi pentru tumorile metastatice. (Seymour K., Charnley R.M., Rose J., Baudouin C.J., Manas D.M., Extending the indications for curative liver resection by portal vein embolization, *Br J Surg*, 2000, 87 (3), 362-373)

G. Dimofte

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

INFECŢIILE NOSOCOMIALE - PROBLEMĂ DE RISC MAJOR ÎN PRESTAŢIILE PENTRU MEDICINA OMULUI SĂNĂTOS ŞI MEDICINA OMULUI BOLNAV

Infecţiile au afectat sănătatea şi viaţa omului încă de la apariţia acestuia pe Terra (hominizii, în urmă cu 10 milioane de ani, iar reprezentanţii genului HOMO, 4 milioane), dar ceea ce numim astăzi infecţii de spital, intraspitaliceşti, încrucişate, interioare sau infecţii nosocomiale (IN), au fost semnalate de când omul a început să-şi îngrijească semenii bolnavi.

De-a lungul timpurilor, IN s-au constituit într-un capitol important al patologiei infecţioase, care s-a dezvoltat mereu odată cu diversificarea prestaţiilor în folosul omului sănătos şi al bolnavului. Aceste infecţii apar ca o reflectare a schimbărilor petrecute în ecosistemul uman, urmare a utilizării abuzive a antibioticelor, a creşterii prevalenţei gazdelor compromise, scăderii interesului pentru igienizarea vieţii cotidiene, perturbării raporturilor între diferitele categorii de agenţi patogeni, scăderii rezistenţei generale a unor importante grupuri populaţionale, motivată socio-economic.

Incidenţa şi prevalenţa IN este subevaluată, nu are relaţie numai cu prestaţiile medico-sanitare; în realitate aceşti indicatori evidenţiază situaţia stării de sănătate din populaţia generală pe care, de asemenea, o influenţează.

Cercetările epidemiologice realizate, în cele mai variate arii geografice, au constatat că IN au un proces epidemiologic complex, dependent de polimorfismul etiologic şi clinic, cu elemente comune, dar şi importante deosebiri, cu dificultăţi în realizarea prevenţiei şi controlului şi cu implicaţii nefavorabile, medicale şi socio-economice.

Teoretic, oricare agent patogen din lumea virusurilor, bacteriilor, protozoarelor sau micetelor poate produce IN în raport de condiţiile în care se realizează prestaţiile medico-chirurgicale, starea de rezistenţă generală sau specifică a gazdelor umane, particularităţile agenţilor biologici circulanţi, starea de sănătate din populaţia generală şi nivelul de dezvoltare a unei naţiuni.

În străinătate şi, îndeosebi, în ţară, valorile indicatorilor de morbiditate şi letalitate, în lipsa unei metodologii standardizate de supraveghere epidemiologică, au un caracter estimativ, considerându-se, în general, că 5-10 % dintre pacienţii spitalizaţi pot fi afectaţi de o IN.

DEFINIŢIE, GRUPURI ŞI SITUAŢII CU RISC, TERMINOLOGIE

Se consideră a fi IN infecţiile contractate de un individ care solicită o prestaţie medico-sanitară, prevenţională sau terapeutică, pentru o afecţiune, în general, netransmisibilă.

Riscul major de IN îl reprezintă persoanele spitalizate pentru boli netransmisibile şi numai rareori, cu boli transmisibile. În situaţii de risc se poate afla şi personalul medico-sanitar şi variate categorii de executori sau beneficiari de prestaţii pentru promovarea sănătăţii sau tratarea bolii, iar populaţia generală riscă anumite infecţii cu ocazia unor prestaţii în ambulator şi atunci când este contaminată cu bacterii rezistente "de spital", virusurile hepatitelor sau HIV etc., contractate în spital şi cu evoluţie după externare.

De-a lungul timpului s-au folosit noţiunile de infecţii intraspitaliceşti, supraadăugate, încrucişate, iatrogene, hospitalism şi cea de IN (gr. *nosos* = boală; *nosokomeia* = loc pentru îngrijirea sănătăţii omului; *nosokomeion* = spital).

DATE DIN ISTORIE

Istoria medicinii universale face referiri numeroase la infecţii şi riscul acestora pentru sănătatea omului. Astfel, Gerolamo Fracastoro (1478-1553): scrie lucrarea "Despre contagiune şi bolile contagioase", Ambroise Paré (1517-1590): "Infecţia putridă de spital", A. Gordon (1789): "Reguli de asepsie şi antisepsie în obstetrică", K. Runge (1834) descoperă fenolul, O.W. Holmes (1843) scrie lucrarea: "Febra puerperală răspândită de femei şi medici", I.F. Semelwes (1847-1848): "Prevenirea febrei puerperale în serviciile de obstetrică din Viena prin decontaminarea mâinilor cu apă de var şi fenol", R. Koch (1878): "Cercetări asupra etiologiei infectării rănilor"- promovează asepsia şi antisepsia, L. Pasteur (1822-1895), J. Janbert, Ch. Chamberland - 20 aprilie 1878: prezintă în plenul Academiei Franceze: "Principiile asepsiei şi antisepsiei", J. Lister (1895): " Decontaminarea mâinilor, instrumentelor şi câmpurilor operatorii cu fenol" pentru combaterea "dezastrelor din serviciile de chirurgie", Fleming (1929) descoperă penicilina - preparată pentru utilizare de Flory şi Chain şi comercializată în 1940, Domagk (1935) descoperă sulfamida, iar Jacobe şi Heidelberg, reluaţi de Domagk, publică lucrarea: "Folosirea detergenţilor în decontaminarea mâinilor, obiectelor şi mediului de spital".

Antibioticele şi sulfamidele au avut un impact extraordinar asupra patologiei induse de bacterii, dar au determinat şi efecte adverse, inclusiv pentru IN, a căror istorie naturală s-a modificat. Treptat, şi-a făcut loc concepţia după care antibioticele pot preveni şi combate orice infecţie, urmată de utilizarea abuzivă medico-sanitară şi populaţională a acestora. A urmat apariţia unor dezechilibre în ecologia microorganismelor şi transformarea bacteriilor şi micetelor saprofite în oportuniste, condiţionat patogene.

Ignorarea eficienţei măsurilor prevenţionale "istorice" şi sanitare în medicina omului sănătos şi medicina omului bolnav, a lărgit mult cadrul nosologic al IN şi al implicaţiilor lor negative, medicale şi economice.

Istoria medicinii româneşti menţionează documente care atestă preocupări, pe care astăzi le putem considera ca fiind prevenţie a IN: "Instrucţiunile pentru lazareturi" (1744), "Instrucţiunile pentru bolniţe şi izolarea bolnavilor contagioşi (1788), "Regulamentul Comitetului carantinelor" (1830), "Asepsia şi antisepsia contra infecţiilor plăgilor de război" (C. Davilla, 1877), "Primul Congres al medicilor şi farmaciştilor din România" (Bucureşti, 1884) unde, între alte lucrări de epidemiologie, microbiologie, igienă au fost prezentate: "Despre dezinfecţiune" (J. Felix) şi "Despre teama microbilor şi mijloacele de ferire şi tămăduirea bolilor molipsitoare" (S. Chernbach).

INCIDENŢA RAPORTATĂ

Incidenţa raportată are, la nivel mondial, valori medii de 5 - 6% din populaţia spitalizată şi 10 - 15 % pentru cea asistată în ambulator. S-au semnalat diferenţe semnificative în raport de nivelul socio-economic al naţiunilor, calitatea serviciilor şi modul de realizare a prestaţiilor şi natura grupurilor populaţionale asistate. Peste tot, însă, s-a constatat că incidenţa şi severitatea este crescută la nou-născuţi, sugari, prematuri şi distrofici, iar în raport de profilul asistenţei, pe primul loc se află pediatria, urmată de terapia intensivă, chirurgia, serviciile pentru bolnavii cu arsuri, hemodializa, neuropsihiatria, bolile cronice etc.

De exemplu, în S.U.A., la 5% dintre persoanele internate, care însumează anual 1,7 - 2,1 milioane, IN se încadrează între primele 10 cauze de deces prin boli transmisibile, ceea ce reprezintă 10% din totalul IN şi 3,6% din total decese la spitalizaţi. Incidenţa, pe tipuri de IN, la % din total a fost, în 1998 de : 40 pentru tract urinar, 20 - plăgi chirurgicale, 10 - pneumonii, 10 - septicemiile, 20 - alte localizări. Studiile epidemiologice pe categorii de spitale au relevat o incidenţă a IN de 4,14% pentru cele cu peste 400 paturi şi de 2,22%, pentru cele cu mai puţine paturi.

UNELE ASPECTE DIN EPIDEMIOLOGIA ŞI PREVENŢIA IN

În Franţa, încă din 1988, au fost organizate, în fiecare unitate medico-sanitară, Comitetele de luptă contra IN, asigurându-se o eficienţă şi o bună cunoaştere a situaţiei. Astfel, pentru perioada 1995-2000, s-a constatat o morbiditate anuală, cu valori de 600.000 - 1.000.000 cazuri şi peste 10.000 decese, iar media anuală a prevalenţei IN a fost de 7,4% cu 40,2% în urologie, 28,1% - reanimare, 7,4% - chirurgie, 7,2% - medicină internă, 1,4% - obstetrică-ginecologie şi pediatrie. S-a remarcat faptul că 20-30% din IN înregistrează manifestări epidemice, care în absenţa corelării datelor epidemiologice, clinice şi de laborator, sunt raportate ca îmbolnăviri sporadice.

În S.U.A., situaţia epidemiologică a IN este similară cu cea din Europa Occidentală, iar, din 1970, supravegherea este coordonată de The National Nosocomial Infections Study (NNIS). În Anglia, o anchetă epidemiologică desfăşurată în perioada 1994-1998 a evidenţiat o prevalenţă de 9-10% şi un cost anual de aproximativ 150 milioane lire. Comitetele de spital pentru prevenţia şi controlul IN sunt coordonate de Infection Control Nurses Association, Hospital Infection Society, Communicable Disease Surveillance Center. Anchetele epidemiologice transversale, realizate în Italia, în perioada 1987-1999, au evaluat prevalenţa IN la valori de 5,1-6,8% dintre care 20% IN fiind considerate preventibile. În 1994, Comitetul Naţional pentru calitatea îngrijirilor pentru sănătate a elaborat programe anti - IN care sunt actualizate în fiecare an. Comitetul Naţional pentru prevenţia şi controlul IN din Germania a fost organizat în 1976 şi a realizat anchete epidemiologice care au evaluat incidenţa medie anuală a IN la 4-6%. Legislaţia pentru IN din Belgia a fost elaborată în 1974 şi reactualizată anual, iar anchetele epidemiologice efectuate în majoritatea spitalelor au constatat o prevalenţă de 9,3% IN din total spitalizaţi şi 11,8% la pacienţii cu intervenţii chirurgicale. În Elveţia, anchetele epidemiologice de prevalenţă a IN, realizate frecvent, au înregistrat valori medii de 8,5% şi o mortalitate anuală de 10,8-16,3% cu valori crescute prin infecţii ale aparatului urinar, pneumonii şi servicii de chirurgie. În România, unde supravegherea epidemiologică multidisciplinară continuă să fie deficientă, numărul cazurilor de IN, raportate anual, au fost, în 1969 de aproximativ 2.500, în 1988, peste 30.000, pentru ca în anul 2000, să se estimeze existenţa a cel puţin 50.000-60.000, pe primul loc fiind IN de la nivelul aparatului respirator > 20.000, urmat de aparatul digestiv - 6.000, plăgile chirurgicale - 3.000, aparatul genito-urinar - 1.500.

IMPLICAŢII

Implicaţiile medicale şi socio-economice negative determinate de IN au impact nefavorabil asupra sănătăţii populaţiei în general. IN atrag după sine prelungirea timpului de spitalizare, agravarea "bolii de bază", încărcarea activităţii medicale, favorizarea complicaţiilor, sechelelor şi deceselor, scăderea indicelui de utilizare a paturilor şi creşterea cheltuielilor pentru terapia şi întreţinerea bolnavilor.

În S.U.A., se apreciază că IN necesită 600-1.000 $ pentru fiecare bolnav, la care se adaugă pierderi dificil de cuantificat la nivel familial, ocupaţional, psiho-social etc. Astfel, anual, costul pentru IN ajunge la 7 bilioane $.

Cercetările epidemiologice efectuate în Franţa, unde 12 milioane de persoane se spitalizează anual, arată că aproximativ 600.000 pacienţi suferă IN, dintre care 2-8% ajung la deces. Pierderile anuale ajung la 2,2-5,3 milioane FF pentru tratament şi spitalizare, iar costurile indirecte se cifrează la 7 miliarde FF. Numai prelungirea duratei de spitalizare cu 3-7 zile pentru pacienţii cu IN necesită un cost suplimentar de 3.900-9.100 FF pentru fiecare pacient, ceea ce reprezintă, pentru toate cazurile semna-late 2-5 miliarde FF pentru un an de zile.

ORIENTĂRI PREVENŢIONALE

Preocupări de prevenţie a IN sunt semnalate cu peste 400 ani în urmă, dar interesul creşte odată cu tendinţa intensificării prestaţiilor pentru îngrijirea sănătăţii şi a bolii, realizate în variate sisteme. În anul 1978, în S.U.A., s-a elaborat primul Program anti-IN, de către The Joint Commission on Accreditation of Hospitals, iar ulterior, s-a constituit Departamentul pentru IN coordonat de : The Center for Diseases Control, Bethesda, Maryland, care a organizat The National Nosocomial Infection Study şi The Study on Efficacy of Nosocomial Infections Control.

La Paris, în 1971, s-a desfăşurat primul Congres European privind prevenţia şi controlul IN, în 1992, OMS a redactat Ghidul pentru prevenţia şi controlul IN, iar în 1994, a avut loc, la Londra, "A III-a Conferinţă Internaţională a Societăţilor pentru IN".

Cauzele principale ale tendinţei de epidemizare ale IN au fost considerate de către OMS a fi ignorarea prevenţiei IN prin măsuri de igienizare cotidiană şi decontaminare periodică ; insuficienţa acţiunilor de supraveghere epidemiologică şi cu laboratorul ; utilizarea abuzivă a antibioticelor la nivel populaţional şi în spitale unde 30 - 40 % dintre pacienţi primesc antibiotice, iar dintre aceştia 40 % fără justificare ştiinţifică ; lipsa de corelare între informaţiile furnizate de epidemiolog şi de microbiolog şi terapia cu antibiotice ; transferuri de pacienţi între spitale şi servicii, deseori surse de agenţi patogeni multiplu rezistenţi la antibiotice, fără măsuri de protecţie ; aglomeraţiile din spitale şi durata prelungită de spitalizare ; brasajul populaţional internaţional care favorizează transferul interzonal al surselor de tulpini bacteriene multiplu rezistente la antibiotice şi a unor virusuri natural rezistente.

CONCLUZII

1. Infecţiile nosocomiale constituie un capitol vast şi deosebit de important al patologiei infecţioase actuale care s-a dezvoltat mereu, odată cu diversificarea prestaţiilor în folosul omului sănătos şi al bolnavului.
2. Infecţiile nosocomiale apar ca o reflectare a schimbărilor care au loc în ecosistemul uman urmare a utilizării abuzive a antibioticelor, a creşterii prevalenţei gazdelor compromise, a scăderii interesului pentru igienizarea vieţii cotidiene, a perturbării raporturilor între diferitele categorii de agenţi patogeni, a scăderii rezistenţei generale a unor importante grupuri populaţionale, motivată socio-economic.
3. Infecţiile nosocomiale au o incidenţă şi o prevalenţă subevaluată, nu au relaţie numai cu prestaţiile medico-sanitare ; în realitate acestea evidenţiază situaţia stării de sănătate din populaţia generală, pe care, de asemenea, o influenţează în mod negativ.
4. Cercetările epidemiologice realizate, în cele mai variate arii geografice, au

evidenţiat că infecţiile nosocomiale au un proces epidemiologic complex, cu un polimorfism etiologic şi clinic de nivel ridicat, motiv pentru care trebuie înlăturate multe obstacole pentru a realiza o prevenţie şi un control eficient.

5. Supravegherea epidemiologică multidisciplinară şi permanentă necesară cunoaşterii şi neutralizării riscurilor pentru IN, pe care le pot determina anumite activităţi, ca şi condiţiile ecologice specifice diferitelor instituţii şi locuri de muncă, intră în atribuţia tuturor specialităţilor medicale, dar, cu precădere, va constitui preocuparea majoră a colectivului cu sarcini speciale în acest domeniu şi care va fi coordonat de medicul epidemiolog.
6. Epidemiologul, în strânsă cooperare cu managerul unităţii de asistenţă spitalicească sau de ambulator, va asigura şi realizarea operaţiunilor de culegere, prelucrare şi transmitere, spre cei interesaţi, la intervale stabilite, a informaţiilor epidemiologice, clinice şi de laborator, privind riscurile de IN.
7. Supravegherea epidemiologică multidisciplinară şi permanentă a riscurilor de IN este singura cale care poate reduce necesitatea unor intervenţii de combatere, evitându-se apariţia izbucnirilor epidemice, consecutiv cu înlăturarea implicaţiilor negative, medicale şi socio-economice.
8. Infecţiile nosocomiale trebuie privite ca fiind o realitate a existenţei umane care însă nu sunt nici imprevizibile, nici impreventibile, ele există, iar răul ce-l pot produce poate fi, în mare măsură evitat, dacă se recunoaşte acest fapt şi se aplică, cotidian, măsurile prevenţionale care şi-au dovedit eficienţa de-a lungul vremurilor şi care sunt accesibile din toate punctele de vedere.

Prof. dr. Aurel Ivan

Conf. dr. Doina Azoicăi

NOUTATE

OSTEOPROTEGERINA : O RELAŢIE ÎNTRE OSTEOPOROZĂ ŞI CALCIFICAREA ARTERIALĂ ?

O nouă substanţă solubilă din superfamilia receptorilor factorului de necroză tumorală a fost recent implicată în metabolismul fosfocalcic şi în patogenia osteoporozei. Osteoprotegerina este secretată de osteoblaste şi alte tipuri de celule şi acţionează ca un antagonist pentru receptorii exprimaţi la nivelul osteoclastelor. Prin acest antagonism specific se inhibă funcţia osteoclastelor şi resorbţia osoasă. Producţia de osteoprotegerină este reglată de diverse citokine, hormoni şi alte substanţe implicate în turnoverul osos. În plus, ultimele studii evidenţiază roluri ale osteoprotegerinei în biologia vasculară, aceasta fiind exprimată molecular la nivelul marilor artere. Sunt evidenţe că deficitul de osteoprotegerină contribuie atât la evoluţia leziunilor de osteoporoză cât şi la apariţia leziunilor arteriale calcificate şi în special a anevrismelor în arterele mari. Într-un studiu care a inclus 490 femei vârstnice, concentraţiile osteoprotegerinei au fost cu 30% mai mari la pacientele diabetice decât la nediabetice, fiind corelate şi cu o mortalitate cardiovasculară crescută. Aceste observaţii sugerează rolul osteoprotegerinei în menţinerea echilibrului mecanismelor imunologice implicate în ateroscleroză şi calcificare arterială şi deschid calea strategiilor terapeutice cu proprietăţi duale : antiosteoporotice şi antiaterosclerotice. (Hofbauer L.C., Schoppet M., Osteoprotegerin : a link between osteoporosis and arterial calcification?, *Lancet*, 2001, 358, 257-258)

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

ACTUALITĂŢI

DE LA GENETICA MOLECULARĂ LA GENOMICA FUNCŢIONALĂ ŞI FIZIOM

I. Haulică, P.C. Boişteanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Fiziologie

FROM MOLECULAR GENETICS TO FUNCTIONAL GENOMICS AND PHYSIOM (Abstract) : After a brief overview on the advances in the molecular genetics knowledge the paper present new concepts of functional genomics and physiom. First, the results of a group of cell and molecular biology researchers in the filed of genic expression of biologic active endogenous substances, ion receptors and channels are discussed, underlining their influence on actual genomic trend of physiological sciences. Discussions continues on theoretical basis of gene therapy and in the end are presented the researches that made the transition from functional genom to the integrative concepts of physiom, cardiom and proteom, fulfilling the content of the classical notion of normal and pathologic physiology. **Key words** : MOLECULAR GENETICS, FUNCTIONAL GENOMICS, PHYSIOM

La scurt timp după conferinţa de la Banbury (1997) care a avut ca temă: **Genomics to physiology and beyond - How do we get there ?**, un grup reprezentativ de fiziologi americani au luat iniţiativa editării unei noi reviste de genomică funcţională pe care au denumit-o *Journal of Physiological Genomics* (1999). Plecând de la faptul că fiziologia, ca biologie integrată trebuie întregită şi redefinită, editorul şef al revistei - Victor Dzau (1997) consideră indispensabilă creşterea contactelor dintre fiziologi şi geneticieni în vederea includerii şi corelării cunoştinţelor actuale ale genomicii şi proteomicii funcţionale cu datele clasice de fiziologie normală şi patologică. Asemenea contacte devin cu atât mai necesare cu cât transferul unei anumite gene la un animal de experienţă induce modificarea funcţiei dependente de gena respectivă prin schimbarea potenţialului genomic, realizând o adevărată fiziologie inversată (18).

La baza acestei noi orientări stau achiziţiile cognitive şi aplicative ale biologiei celulare şi moleculare care au deschis calea cercetărilor biotehnologice de inginerie genetică, ca instrument de detecţie şi producere prin clonare de noi proteine biologic active. În numai trei decenii s-a ajuns de la clonarea ADN şi realizarea de anticorpi monoclonali la dezvoltarea unei game variate de aplicaţii medicale ale cercetărilor de biologie moleculară în scop diagnostic sau farmacoterapeutic. Noi perspective au deschis cercetările pe animale knock-out şi transgenice, ca modele experimentale de reproducere şi studiu a substratului genetic normal sau patologic. Un mare pas înainte îl constituie descifrarea recentă a genomului uman, deschizătoare de noi căi şi perspective pentru detectarea, fiziopatologia şi terapia genică a diverselor stări patologice. Progrese importante privind punerea în evidenţă a viciilor genetice umane s-au obţinut deja în unele boli cardio-vasculare, neurologice, endocrine, neuropsihice, hematologice, imunologice, reumatismale şi tumorale, dobândite prin mutaţii genice sau moştenite. Reproducerea lor pe animale transgenice a adus noi elemente de cunoaştere şi interpretare a mecanismelor complexe de producere a acestora, precum şi de ordin terapeutic, deschizând calea terapiei genice în unele stări patologice (20).

Clonările efectuate până în prezent pe diferite animale (oaie, vacă, capră, porc, şobolan, şoarece etc.) prezentând încă anumite vicii genetice, nu au putut fi extinse la om. Din raţiuni tehnice şi etice, s-a preconizat deocamdată numai clonarea terapeutică om - porc (a cărui metabolism este asemănător cu cel uman), în vederea realizării de animale donatoare de organe utilizabile în chirurgia transplantelor.

Pe plan funcţional s-a precizat expresia genică a majorităţii substanţelor endogene active (mediatori chimici, hormoni circulanţi şi locali, citokine, factori de creştere, etc.), a receptorilor (membranari, citozolici şi nucleari) şi a canalelor ionice (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-) de la nivelul diverselor ţesuturi şi organe, evidenţiindu-se rolul acestora în realizarea diverselor forme de activitate celulară. Totodată, coborând de la nivel celular la nivel subcelular şi molecular, cercetările de genomică structurală şi funcţională au contribuit substanţial la precizarea mecanismelor de transcripţie, translaţie şi transducţie genică a informaţiilor extracelulare modulatoare a biosintezei de proteine celulare specifice.

În cele ce urmează vor fi menţionate doar câteva din numeroasele exemple care ilustrează aportul biologiei moleculare la orientarea genomică actuală a ştiinţelor fiziologice.

ACHIZIŢII COGNITIVE ALE GENOMICII FUNCŢIONALE

Utilizând metode şi tehnici moderne din ce în ce mai adecvate, cercetările de biologie moleculară au precizat atât stocarea şi transmiterea caracterelor ereditare, cât şi evoluţia ulterioară a proceselor biochimice, structurale şi funcţionale celulare. O atenţie deosebită s-a acordat, în ultimii ani, conceptelor funcţionale ale expresiei genice a componentelor ultrastructurale şi enzimatice moleculare, aducându-se noi precizări atât asupra receptorilor şi interacţiunilor acestora cu canalele ionice, cât şi a fenomenelor de transducţie ionotropă sau metabotropă a informaţiilor extracelulare cu participarea proteinelor G, mesagerilor secunzi (AMPc, GMPc, IP_3 şi DAG), ionilor de calciu şi enzimelor fosforilante (proteinkinaze, tirozinkinaze etc.) intracelulare generatoare de răspunsuri celulare amplificate.

S-a evidenţiat, printre altele, existenţa unor mutaţii genetice ale diverselor canale ionice receptor- sau voltaj - dependente ce alterează activarea sau inactivarea canalelor respective. Asemenea alterări structurale cu consecinţe funcţionale specifice canalelor ionice de Na^+, K^+, Ca^{++} sau Cl^- au fost identificate şi reproduse experimental pe animale transgenice la nivelul inimii, musculaturii scheletice, rinichiului şi ţesutului nervos cerebro-spinal, deschizând calea cercetărilor clinico-experimentale asupra bolilor generate de unele canalopatii (11).

La nivelul muşchiului cardiac de exemplu, au fost depistate până în prezent, trei tipuri de canalopatii ce cauzează alungirea intervalului QT pe EKG sau apariţia de aritmii ventriculare, ca urmare a mutaţiei genice de la nivelul canalelor de Na^+ şi K^+. Fenomene mutante au fost constatate şi la nivelul canalelor de Cl^- şi K^+ din musculatura scheletică, declanşatoare de manifestări miotonice, precum şi în peretele vascular al hipertensivilor. În cazul hipertensiunii arteriale s-a constatat că alterările genetice ale schimburilor ionice membranare sau ale eliberării endoteliale de oxid nitric se însoţesc de creşterea tonusului musculaturii netede vasculare însoţită de vasoconstricţie şi presiune sanguină crescută (9).

În cazul cercetărilor referitoare la canalele ionice de calciu s-a demonstrat existenţa unui veritabil mecanism de feedback realizat între fracţia stocată în RE şi intensitatea influxului de calciu din mediul extracelular. Excesul de calciu, din cisternele terminale ale RE, inactivează canalele membranare de Ca^{++}, iar depleţia cisternală a acestuia determină activarea canalelor respective. O importantă fracţie a calciului citozolic intră atât în mitocondrii pentru activarea enzimelor oxido-reductoare cât şi în nucleu prin procese de transport activ cu participarea unei ATPaze şi a inozitol-tetrafosfatului (4). Ca mesager intracelular indispensabil tuturor formelor de răspuns celular, Ca^{++} citozolic creşte în timpul intrării în stare de activitate a celulei prin mecanisme atât de intensificare a influxului cât şi de eliberare a acestuia din cisternele terminale ale RE cu participarea IP_3, precum şi de la nivelul membranelor mitocondriale sub influenţa ADP-ribozei ciclice (23).

La modularea canalelor membranare de Ca^{++}, participă şi NO ca mesager chimic gazos uşor difuzibil prin mecanismul activării sistemului guanilatciclază-GMP-ciclic. Donorii de NO de tipul L-argininei, nitroglicerinei, nitriţilor sau nitroprusiatului de sodiu inhibă intrarea Ca^{++} în citosol, iar inhibitorii NO-sintetazei o activează (22). Prin acest mecanism, NO participă împreună cu speciile radicalare ale oxigenului la menţinerea tonusului vascular bazal precum şi la realizarea precondiţionării ischemice şi a citoprotecţiei miocardice (13).

La rândul lor, cercetările de biologie moleculară a receptorilor membranari au contribuit substanţial atât la precizarea structurii chimice a acestora, cât şi la aprofundarea mecanismelor fizio-farmacologice de acţiune a substanţelor biologic active. Studiul diverselor tipuri şi subtipuri de receptori, ca traductori de informaţii, au condus totodată la conturarea unui domeniu nou al medicinii, patologia receptorilor celulari. Ca exemplu poate fi dat cazul receptorilor specifici ai insulinei, una dintre cele mai studiate molecule atât din punct de vedere a cronologiei evenimentelor moleculare declanşate de interacţiunea hormon - receptor, cât şi a acţiunilor sale la nivel celular şi subcelular. Insulina este după cum se ştie, unul dintre primii hormoni cu structură peptidică sintetizat prin inginerie genetică, căruia i s-a precizat structura moleculară a receptorului specific şi cele 3 etape ale transmiterii informaţiei hormonale la celulele beneficiare.

Pe de altă parte, identificarea genelor care modulează „receptorii morţii" de tipul Fas (6), deschide noi perspective şi pe plan terapeutic. Apoptoza neuronală de pildă, inhibată de anticorpii anti-Fas apare potenţată de către dexametazon (17).

Un interes crescând prezintă de asemenea inhibarea sintezei proteinelor celulare cu ajutorul oligonucleotidelor specifice unor secvenţe scurtate ale ADN nuclear. Denumite şi substanţe antisens, oligonucleotidele sunt molecule de ADN sintetic modificate cu o secvenţă complementară de ARN mesager de care se leagă specific, inhibând expresia genică şi sinteza celulară a proteinelor respective. Proprietăţile inhibitorii ale acestora se realizează fie prin fixarea pe dublul helix al ADN nuclear formând un triplu helix inactiv, fie prin hibridizarea ARN mesager lipsit de capacitatea de transcripţie şi translaţie din nucleu spre ribozomii citoplasmatici. În ambele cazuri efectele antisens ale oligonucleotidelor respective sunt dublate de un oarecare grad de stimulare a ribonucleazei inactivante de ARN mesager (16). Ele apar evidente atât in vitro pe culturi celulare cât şi in vivo pe organismul întreg, realizând fenomene de blocaj molecular cu răsunet funcţional, similare celor produse de substanţele farmacologice prevăzute cu acţiuni inhibitorii asupra receptorilor specifici. Inhibiţia antisens şi-a dovedit utilitatea mai ales în cazurile de lipsă a unor antagonişti specifici (droguri sau anticorpi). Astfel nucleotidele antisens au devenit un instrument fiziologic de interferare a proceselor enzimochimice generatoare de răspuns celular.

Numeroase alte exemple pot fi date pentru a demonstra că medicina secolului al XXI-lea va fi dominată de înţelegerea din ce în ce mai profundă a mecanismelor genetice implicate în stările normale şi patologice. Un aport cognitiv important va fi adus de ştiinţele fiziologice, chemate să integreze datele de biologie celulară şi moleculară în concepte integrative noi. Un asemenea concept denumit fiziom a fost elaborat deja, în vederea identificării, cuantificării şi integrării tuturor componentelor vitale ale unui ţesut sau organ de la moleculă la funcţie.

CONCEPTUL INTEGRATIV DE FIZIOM

Beneficiind de progresele cognitive şi aplicative ale biologiei celulare şi moleculare, fiziologia înregistrează o firească întregire a orientării sale clasice de către rezultatele cercetărilor de genomică funcţională. Orientarea genomică a fiziologiei deşi a devenit indispensabilă, nu este însă suficientă întrucât întregul înseamnă pe plan biologic, mai mult decât suma părţilor. De aici necesitatea asimilării achiziţiilor cognitive ale geneticii moleculare de către ştiinţele fiziologice şi totodată, a integrării lor în noţiunile clasice de fiziologie. O asemenea necesitate este realizată în prezent, de conceptul integrativ de fiziom (2). La baza acestui nou concept a stat deziderátul întregirii cunoştinţelor actuale de fiziologie cu rezultatele cercetărilor moderne de biologie celulară şi moleculară. Ca expresie a acestei noi orientări integrative a fiziologiei a apărut denumirea de cardiom dată cunoştinţelor integrate care privesc expresia genică, structura, metabolismul şi funcţiile muşchiului cardiac (15). Proiectul fiziom lansat de FEPS în 1999, deşi pare ambiţios, a fost preluat şi extins de la cardiom la alte sectoare ale funcţiilor cardiovasculare (microcirculaţie, tensiune arterială, etc.).

Pe aceeaşi linie se înscriu cercetările referitoare la ultrastructură şi funcţiile proteinelor celulare generate de genom. Acestea stau la baza conceptului nou de proteom (21, 10) ca substrat molecular proteic produs de genom. Ca ramură a genomicii funcţionale, cercetările privind proteomul sunt axate pe separarea, identificarea şi caracterizarea moleculelor de proteine celulare. Astfel cercetările de biologie moleculară intră într-o nouă eră denumită postgenom (8) care va aduce noi informaţii şi precizări asupra substratului proteic al funcţiilor specifice celulare.

Coborând la nivel molecular, cercetările de genomică şi proteomică funcţională întregesc conţinutul noţiunilor clasice de fiziologie normală şi patologică.

La rândul său, orientarea cauzal-analitică şi integrativă a fiziologiei, imprimând nuanţe funcţionale cercetărilor de genetică moleculară, deschide noi perspective atât studiilor viitoare asupra genomului uman cât şi conceptului integrativ de fiziom. Totodată întregind tendinţele reducţioniste ale biologiei moleculare, conceptul integrativ de fiziom extins de la genom şi celulă la principalele ţesuturi şi organe, conferă un nou conţinut noţiunilor clasice de homeostazie şi echilibre homeostazice, a căror sferă de cuprindere se extinde până la nivel molecular.

BIBLIOGRAFIE

1. Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson J.D., *Biologie moleculaire de la cellule*, troisieme edition, eds. Médecine-Sciences, Ed. Flammarion, Paris, 1995.
2. Bassingthwaighte J.B., A view of the physiome - Conference reports, *Abstracts XXXIII Int Physiol Sci*, St. Petersburg, 1997, LO63.11.

3. Cowley A.W.Jr., Tonatello P.J., The physiome : tool for physiological genomics, in : *The Physiome Project*, London, 1998.
4. Davis M.J., Hill M.A., Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response, *Physiol Rev*, 1999, 79, 2, 387-423.
5. Dzau V., Physiological genomics, *Physiologist*, 1997, 40 (5), 205-209.
6. Felderhoff-Mueser U., Taylor D.L., Greenwood K., Kozma M., Stibenz D., Joashi U.C., Edwards A.D., Mehmet H., Fas/CD95/APO-1 can function as a death receptor for neuronal cells in vitro and in vivo and is upregulated following cerebral hypoxic-ischemic injury to the developing rat brain, *Brain Pathol*, 2000, 10, 17-29.
7. Haulică I., Rusu V., Bild W., Role of molecular biology in the progress of medical sciences, *Rom J Physiol*, 1998, 35, 1-2, 3-12.
8. James P., Proteome Research, in : *Mass Spectrometry*, Ed. Springer, Berlin, 2001.
9. Kam P.C.A., Govender G., Nitric oxide : basic science and clinical applications, *Anaesthesia*, 1994, 49, 512-521.
10. Kamp R.M., Kyriakidis D., Choli-Papadopoulu T., *Proteome and protein analysis*, Ed. Springer, 2000.
11. Lehman-Horn F., Rudel B., Channelopathies : their contribution to our knowledge about voltage-gated ion channels, *News Physiol Sci*, 1997, 12, 105-112.
12. Lewin B., *Genes*, vol V, Ed. Oxford University Press, Oxford, 1994, 1091-1100.
13. Marin J., Rodriguez-Martinez A., Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions, *Pharmacol Therap*, 1997, 25, 2, 111-134.
14. McGovern V., Exploring the topography of physiological genomics, *Am Physiol Soc*, 1999, 10, 21-23.
15. Noble D., The Physiome Project in understanding the heart : the Cardiome, in : *The Physiome Project*, London, 1998.
16. Phillips M. J., Gyurco R., Antisense oligonucleotides - New tools for physiology, *News Physiol Sci*, 1997, 12, 99-105.
17. Popescu B.O., Popescu L.M., Neuronal apoptosis triggered by anti-Fas (CD95, APO-1) antibody is enhanced by dexamethasone, *J Med Biochem*, 2000, 4, 1, 1-14.
18. Swynghedauw B., Mansier P., Physiologie, une science qui se reveille, *Médecine/Sciences*, 1999, 15, 868-872.
19. Swynghedauw B., Are physiologists ready for the new physiology ? , *Pflügers Arch Eur J Physiol*, 2000, 440, 333-335.
20. Wentherall J.D., Gene therapy in perspective, *Nature*, 1991, 349, 275-276.
21. Wilkins M.R., Williams K.L., Appel R.D., *Proteome research : New frontiers in functional genomics*, Ed. Springer, Berlin, 1997.
22. Xu X., Star R.A., Tortorici G. Muallem S., Depletion of intracellular Ca^{2+} stores activates nitric oxide synthase to generate cGMP and activate Ca^{2+} influx, *J Biol Chem*, 1994, 269, 12645-12653.
23. Ziegler M., Jorcke D. Schweiger M., Metabolism of cyclic ADP-ribose : a new role for NAD^{+}glycohydrolases, *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 1997, 131, 91-126.
24. *** Long-Range Planning Committee : The sun breaks through the clouds : a bright future for physiology, *Physiologist*, 1996, 39, 375-388.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

^{18}F FDG PET - APLICAŢII ÎN ONCOLOGIE (I)

***Irena Răileanu, *V. Rusu, *C. Ştefănescu, **L. Cinotti**
*Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Biofizică şi Medicină Nucleară
**CERMEP (Centre d'Exploration et Recherche Medicale par PET)
l'Hôpital Neurologique et Cardio-Vasculaire "Pierre Wertheimer", Lyon, France

^{18}F FDG - APPLICATIONS IN ONCOLOGY (Abstract) : The greatest branch of evolution in Nuclear Medicine that appear in the last period of time, also in medical practice, is scintigraphy with ^{18}F FDG - PET. At the beginning, the images with ^{18}F FDG were used especially in the study of functional cerebral metabolism. Now, new data show that the method presents en major role in cancer diagnosis, localize the tumour and metastasis, and monitoring the treatment in oncology because of the peculiars changes in glucose metabolism of the cancer cells. In this two parts of reference synthesis our goal was to present the following subjects : I) first part include the particularities of glucose metabolism of tumour cells, functionality and components of PET, radiopharmaceutical used in PET, the synthesis of ^{18}F FDG, the clinical procedure and the detection of unknown cancers ; II) the second part is about the mains types of tumours identified with ^{18}F FDG - PET (lung, breast, lymphoma, melanoma, colorectal cancer and others). The clinical cases that illustrate the applications are investigated at CERMEP, Lyon, France. **Key words :** ^{18}F FDG, PET, GLUCOSE METABOLISM, GLU T, CANCER.

Anul 1930 este marcat de două mari evenimente, aparent fără o legătură evidentă : E. O. Lawrence inventează ciclotronul (premiul Nobel 1939) (7), iar Warburg descrie pentru prima dată fenomenul de glicoliză exagerată la nivelul celulelor canceroase.

La scurt timp, după numai 2 ani, Carl Anderson demonstrează existenţa pozitronului (premiul Nobel, 1932). În acelaşi deceniu (anul 1937) Snell descoperă fluorul 18 (^{18}F), un radioizotop emiţător de pozitroni, produs în ciclotron, care va rămâne radioizotopul ideal emiţător de pozitroni utilizat în centrele medicale de diagnostic şi cercetare.

Marcarea unui analog al glucozei cu fluor 18 pentru urmărirea acumulării la nivelul celulelor canceroase pare un pas firesc şi simplu, însă, de-abia în 1978 grupul Brookhaven reuşeşte prima sinteză ^{18}F fluoro-deoxiglucoză acest compus fiind, până în prezent, singurul radiotrasor al metabolismului glucozei.

Utilitatea clinică şi diagnostică a unui dispozitiv pentru detecţia pozitronilor a fost intuită de Sweet şi Brownell care, în 1970, construiesc primul dispozitiv de tomoscintigrafie prin emisie de pozitroni - camera PET (*Positron Emission Tomography* în terminologia engleză, sau, în franceză, TEP - *Tomographie par Emission de Positrons*). Din 1980 ^{18}F FDG - PET şi-a găsit aplicaţii în cancerologie, primele tumori investigate fiind glioamele cerebrale.

În ultimele două decenii posibilităţile de investigaţie PET s-au dezvoltat extrem de rapid prin ameliorările tehnice ale camerei PET, perfecţionările *soft*-ului de achiziţie şi de prelucrare a imaginilor, automatizarea sintezei ^{18}F FDG şi apariţia ciclotroanelor medicale (de dimensiuni mici). Concomitent, prin numeroase studii s-a demonstrat definitiv că imaginile ^{18}F FDG - PET permit obţinerea unor informaţii unice de tip funcţional-metabolic. Drept consecinţă, după ce o perioadă de timp dispozitivele PET erau utilizate îndeosebi în cercetarea ştiinţifică, în ultimii 3-4 ani tomoscintigrafia cu ^{18}F FDG a generat o adevărată revoluţie în medicina nucleară, datorită aplicaţiilor sale excepţionale în oncologie. Diagnosticul, bilanţul de extensie a tumorilor, urmărirea eficienţei terapiei reprezintă un câmp vast de aplicaţii clinice ale acestei tehnici. Ca urmare, în toate ţările dezvoltate au fost iniţiate programe naţionale pentru extinderea dotării serviciilor de medicină nucleare cu dispozitive PET.

METABOLISMUL PARTICULAR AL GLUCOZEI LA NIVELUL CELULELOR TUMORALE

Glucoza reprezintă principala sursă de energie a întregului organism, îndeosebi la nivel cerebral. Glucoza pătrunde în interiorul celulelor prin trei mecanisme distincte :

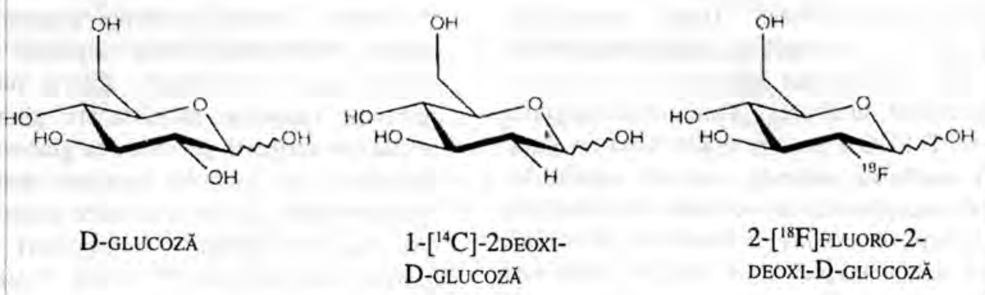
1) *difuziune simplă* (transport pasiv) - deşi este o moleculă hidrofilă, glucoza poate traversa foarte lent bistratul lipidic ;
2) *transport activ* - cu consum de energie şi cuplare cu un cotransportor ; există numai în celulele epiteliale specializate, cum ar fi enterocitele şi celulele tubului contort proximal ;
3) prin *difuziune facilitată* - calea cea mai frecventă ; implică existenţa transportorilor membranari ce sunt răspândiţi la nivelul tuturor celulelor ; aceştia sunt proteine (proteine membranare glicozilate) ce dirijează pătrunderea glucozei în celule, sub controlul insulinei, menţinând valorile glicemiei în limite precise.

Au fost identificaţi 7 transportori ai glucozei, notaţi de la Glu T1 la Glu T7 (sau GluT1-GluT7) (2) (vezi tabelul I), fiecare fiind constituit dintr-un lanţ polipeptidic a câte 500 acizi aminaţi. Lanţul polipeptidic traversează de 12 ori membrana, având o structură secundară de tip α-helix.

Fluoro-deoxiglucoza (FDG) este un analog al 2-deoxi-glucozei fiind transportată în interiorul celulelor prin difuziune facilitată, ca şi glucoza. Odată ajunsă în citoplasmă, FDG va trece prin etapa de fosforilare catalizată de hexokinază (prima enzimă cheie a lanţului glicolitic) transformându-se în fluoro-2-deoxiglucoză-6-fosfat. A doua enzimă a ciclului, G-6-fosfataza, nu mai acţionează, astfel încât complexul va rămâne blocat în interiorul celulei (5). Pentru a putea trece la etapele următoare de catabolism, 2-deoxiglucoz-6-fosfatul ar necesita prezenţa unui atom de oxigen, legat de carbon în poziţia 2.

TABEL I
Distribuţia transportorilor membranari de glucoză la nivelul întregului organism

Glu T1	Eritrocite, celule endoteliale ale barierei hemato-encefalice (hemato-tisulare), ţesut embrionar şi fetal, placentă
Glu T2	Ficat, intestin, rinichi, celule β pancreatice
Glu T3	Creier, endoteliu vascular cerebral
Glu T4	Ţesut adipos, muşchi scheletic şi muşchi cardiac
Glu T5	Colon, rinichi, creier, testicule
Glu T6	Pseudogenă, asemănătoare ca secvenţă cu Glu T3 dar neexprimată în proteină şi, deci, nefuncţională
Glu T7	Predomină în hepatocite (este legat de o enzimă, glucoz-6-fosfataza, cu care formează un complex)



D-GLUCOZĂ

1-[^{14}C]-2DEOXI-D-GLUCOZĂ

2-[^{18}F]FLUORO-2-DEOXI-D-GLUCOZĂ

Fig. 1 : Etapele de obţinere ale ^{18}F FDG-lui.

În condiţii de oxigenare suficientă, producţia mitocondrială de ATP controlează glicoliza prin inhibarea fosfofructokinazei (PFK), proces numit *efect Pasteur*. Metabolismul glucidic al celulelor tumorale este profund perturbat, fiind caracterizat printr-un hiperconsum al glucozei realizat, în special, prin degradarea glucozei în acid lactic (glicoliză anaerobă) în detrimentul căii oxidative (glicoliză aerobă). Acumularea glucozei este datorată, în primul rând, captării la nivel membranar. În numeroase studii s-a demonstrat că transportorii de la nivelul membranei celulelor tumorale prezintă o analogie de structură cu transportorul Glu T1, iar recent, şi Glu T3. Mecanismul cel mai probabil este cel consecutiv creşterii numărului de transportori şi mai puţin al creşterii activităţii acestora (9).

Activitatea hexokinazelor este ea însăşi crescută. Modificările fosfofructokinazei (PFK) - cea de-a doua enzimă cheie a căii glicolitice - au fost mai puţin investigate. Totuşi, studii recente (13) consacrate acestei enzime au pus în evidenţă o creştere a activităţii PFK în tumorile hepatice, creştere variabilă în funcţie de gradul de diferenţiere tumorală. Şi a treia enzimă cheie, piruvatkinaza (PK), suferă modificări : activitate de asemenea foarte crescută, observată cu precădere în tumorile mamare. Totodată a fost semnalată expresia unei forme modificate a acestei enzime în tumorile mamare, cerebrale şi, ulterior, în toate tipurile de tumori (13).

Creşterea glicolizei în celulele neoplazice este consecinţa unei reprogramări genetice perfect ordonate, care determină modificări cantitative şi calitative ale enzimelor implicate, cu inhibarea, în final, a căii oxidative (*efect Pasteur invers*). Această programare reproduce într-o versiune patologică (fiind permanentă şi neregulată) mecanismele fiziopatologice de adaptare metabolică observate la nivelul ţesutului sănătos : cicatrizare, creştere celulară, transformare limfocitară.

Glucoza trece direct în lactat, fără a fi degradată în CO_2 şi H_2O, chiar în condiţii de oxigenare suficientă. În anaerobioză sau hipoxie (fenomen întâlnit frecvent în cazul proliferării haotice, necontrolate a celulelor tumorale) producerea de ATP în mitocondrii, plecând de la acetil coenzima A este blocată. Anomaliile mitocondriilor celulelor tumorale (număr scăzut, modificări de formă şi de repartiţie) sunt în prezent considerate mai curând drept consecinţă decât factor determinant al creşterii glicolizei (8). Există, de asemenea, şi o inversare a căii pentozelor la nivelul ţesutului tumoral.

În concluzie, hiperconsumul glucozei în celulele tumorale nu este datorat hipoxiei, cu toate că, hipoxia poate induce (indiferent de efectele asupra glicolizei) o creştere a transportului de glucoză prin mobilizarea transportorilor intracelulari. Glucoza este convertită în lactat, fără a mai fi transformată în CO_2 şi H_2O, printr-o serie de mecanisme strict specifice creşterii tumorale şi programate genetic : creşterea numărului de transportori membranari (Glu T1 şi Glu T3), asociată cu creşterea activităţii principalelor enzime cheie ale glicolizei.

PET : PRINCIPIU DE FUNCŢIONARE, ALCĂTUIRE, RADIOTRASORI FOLOSIŢI

Radioizotopii emiţători de pozitroni (^{18}F, ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O) se caracterizează printr-un exces de sarcină pozitivă la nivelul nucleelor. Pentru a trece în stadiul stabil, aceştia se dezintegrează, cu transformarea unui proton în neutron, fenomen însoţit de emisia unui *neutrino* şi a unui *pozitron*. Protonul parcurge câţiva milimetri în ţesut (2-8 mm), îşi pierde energia cinetică şi interacţionează cu un electron din mediu, rezultând o reacţie de anihilare. În cursul acestei reacţii (coliziune materie, e-, / antimaterie, e+) masa celor două particule se transformă în doi fotoni γ cu energie de 511 KeV fiecare. Aceşti fotoni gamma sunt emişi în aceeaşi direcţie dar în sens opus, fenomen numit emisie în coincidenţă, iar detecţia lor, eveniment în coincidenţă (4).

Pentru a detecta maximum de perechi de fotoni gamma, camera PET este formată din mai multe coroane de blocuri detectoare (între 2 şi 8). De exemplu, pentru o cameră *PET Ecat EXACT HR* construită de *Siemens-CTI*, există patru inele de blocuri detectoare (12).

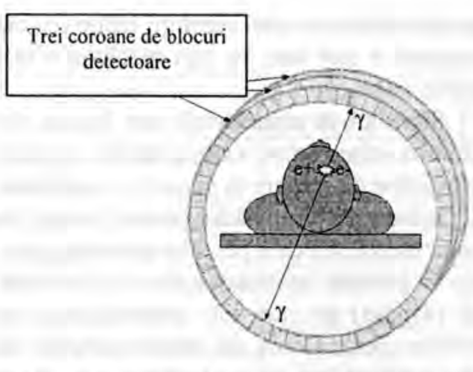


Fig. 2 : Dispunerea blocurilor detectoare sub forma unor coroane de detecţie ce delimitează un cilindru

O cameră PET este un sistem de detecţie 3D, în coincidenţă, numai a radiaţiilor gamma cu o energie de 511 KeV. Este alcătuită din : sistemul de detecţie (blocurile detectoare şi sistemul electronic în coincidenţă), un pat reglabil (pentru a permite achiziţia „corp întreg"), sistemul informatic pentru stocarea achiziţiilor şi reconstrucţia imaginilor.

Detectoarele PET sunt cristale de scintilaţie de germanat de bismut (BGO), cel mai frecvent, sau fluorură de bariu (BaF_2) spre deosebire de Gamma Camera „clasică" al cărei cristal este alcătuit din iodură de sodiu (NaI).

Fiecare bloc de BGO este împărţit în 64 cristale elementare de detecţie cuplate la 4 fotomultiplicatoare. Forma acestor 64 de cristale (careuri) şi dimensiunile lor mici

TABEL II

Compararea caracteristicilor a trei tipuri de blocuri detectoare

	Densitate (g/cm^3)	Timp (nsec)	Câmp luminos	Higroscopic
BGO	7,13	300	12	Nu
BaF_2	4,89	620	5	Nu
NaI	3,67	100	100	Da

permit obţinerea unei rezoluţii înalte (cu cât cristalul e mai mic, cu atât rezoluţia e mai mare).

Sistemul în coincidenţă este format din circuite electronice care asigură cuplarea blocurilor detectoare în perechi şi contribuie la măsurarea fotonilor gamma emişi în coincidenţă. Fiecare pereche de fotoni gamma va permite delimitarea unei drepte (linie de răspuns) pe care este situat punctul de emisie. Toate liniile de răspuns ulterior se vor constitui într-un număr de proiecţii plane ce vor permite reconstrucţia imaginii de distribuţie spaţială a radioactivităţii măsurate.

PET utilizează acelaşi principiu fizic de detecţie a scintilaţiilor ca şi Gamma Camera. Blocurile detectoare prin absorbţia unui foton gamma de 511 KeV au proprietatea de a emite un foton secundar în domeniul vizibil. Acest semnal luminos este amplificat de fotomultiplicator şi convertit în semnal electric, transmis ulterior sistemului informatic. În PET colimatoarele nu sunt necesare deoarece absenţa acestora ameliorează sensibilitatea globală a sistemului.

Detecţia celor 2 fotoni trebuie să fie cvasisimultană. Altfel spus, detecţia celui de-al doilea foton trebuie să aibă loc la cel mult 10-20 ns după primul. Această condiţie este obligatorie, pentru că peste acest interval de timp, al 2-lea foton detectat ar putea proveni dintr-o altă anihilare (coincidenţă întâmplătoare), sau să nu fie decât un foton deviat (coincidenţă difuzată) (fig. 3). Coincidenţele întâmplătoare şi difuzate reprezintă o cauză importantă a zgomotului de fond.

Radionuclizii folosiţi în PET trebuie să fie, evident, emiţători de pozitroni. Cei mai cunoscuţi şi utilizaţi sunt prezentaţi în tabelul III. Aceştia sunt produşi în ciclotroane medicale.

PRODUCEREA ^{18}F FDG

^{18}F FDG este, datorită proprietăţilor sale chimice şi nucleare, radiofarmaceuticul ideal emiţător de pozitroni. Timpul de înjumătăţire relativ lung (110 minute) comparativ cu al celorlalte radiofarmaceutice, precum şi faptul că poate fi produs în cantităţi mari l-a consacrat încă de la primele aplicaţii în oncologie, rămânând după mai bine de două decenii, singurul radiotrasor al metabolismului glucidic, cu aplicaţii în cercetare şi diagnostic clinic. Este utilizat în oncologie, cardiologie (studiul viabilităţii miocitelor), neurologie (epilepsie, precum şi alte patologii cerebrale).

Fluorul 18 este obţinut prin bombardarea cu protoni (într-un ciclotron) a nucleelor vecine fluorului din clasificarea periodică a elementelor. Ciclotronul are rolul de a accelera particulele încărcate electric, într-un câmp magnetic moderat. Sinteza ^{18}F FDG constă în înlocuirea grupării -OH din poziţia 2 a FDG cu un atom de fluor radioactiv, cel mai frecvent pe cale nucleofilică, sinteza realizându-se automat (aproximativ 23 minute). Puritatea radiochimică (peste 98,5 %) se verifică ulterior printr-un procedeu de radiocromatografie (în gel sau pe hârtie) (13). Activitatea specifică rezultată este de aproximativ 370 MBq/mmol.

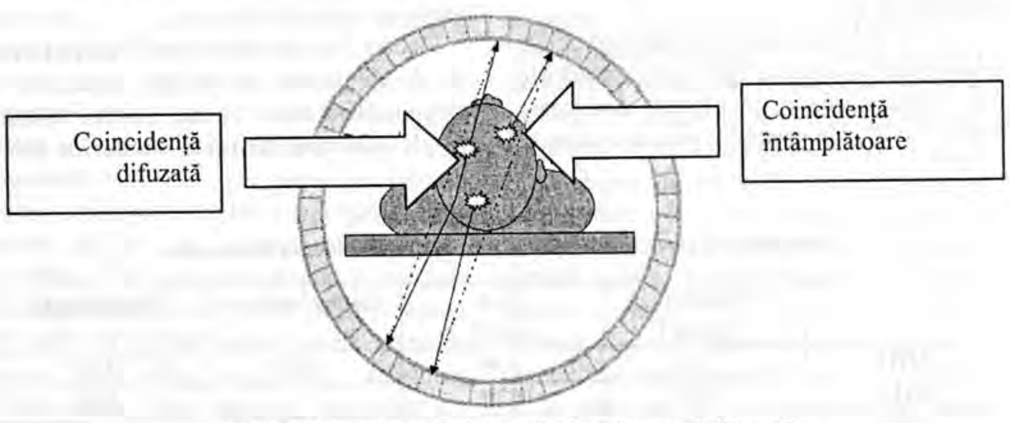


Fig. 3: Tipuri de coincidenţe (întâmplătoare şi difuzate).

TABEL III

Principalii radioemiţători de pozitroni.

	E max	T1/2 (min)	Utilitate	Tip de particulă emisă
^{18}F	511 KeV	110	Oncologie, cardiologie, neurologie	proton
^{11}C	16 MeV	20,4	Măsurarea metabolismului oxidativ (miocard)	proton
^{13}N	16 MeV	9,96	Măsurarea fluxului sanguin (cardiologie)	proton
^{15}O	8 MeV	2,1	Studii ale fluxului sanguin cerebral	deutron

Fluorul 18 este folosit şi pentru marcarea altor tipuri de molecule. De exemplu 6-(^{18}F) fluoro-L-DOPA ce permite studiul activităţii cardiace simpatice, (^{18}F)-ET-1 pentru evidenţierea receptorilor pentru endotelină (6), sau (^{18}F)Ro41-0960 ce poate cantifica *in vivo* enzima (COMT - catecol-O-metil-transferaza) ce controlează concentraţia catecolestrogenilor (hormoni prezenţi în cantitate crescută în cancerele mamare) (3).

REALIZAREA UNUI EXAMEN ^{18}F FDG PET

Fixarea fiziologică a ^{18}F FDG are loc la nivelul următoarelor organe (12): creier, glande salivare, muşchi (îndeosebi muşchi miocardic), tub digestiv (mai ales colon), ficat şi splină, sistem urinar.

Etape :

1. Pacienţii trebuie să fie *a jeun* (ultima masă cu cel puţin 6 ore înaintea examenului).
2. Injectarea intra-venoasă a radiotrasorului 2-3 MBq/kg corp (150-500 MBq).
3. Rămân în *decubitus dorsal* 45-60 minute, cu o activitate musculară minimă.
4. Achiziţia tomoscintigrafică corp întreg durează, aproximativ, 40-45 minute.
5. Detecţia în coincidenţă a perechilor de fotoni gamma emişi la 180° şi cu o energie de 511 KeV, rezultaţi prin dezintegrarea protonilor.
6. Reconstrucţia imaginii prin retroproiecţie filtrată.
7. Regiunile în care există o captare crescută a radiofarmaceuticului corespund, deci, zonelor cu hipermetabolism glucidic.

Singura contraindicaţie o reprezintă sarcina. Diabetul zaharat nu este în sine o contraindicaţie, dar sensibilitatea examenului riscă să scadă (datorită competiţiei endogene a glucozei cu FDG-ul).

APLICAŢII ÎN ONCOLOGIE

Majoritatea formelor tumorale maligne fixează ^{18}F FDG-ul. Tumorile agresive sau slab diferenţiate, de obicei, fixează mai intens radiotrasorul decât cele bine diferenţiate (ex. tumorile tiroidiene diferenţiate), sau decât cancerele cu multiplicare celulară lentă (ex. cancerul de prostată sau cel renal). Frecvent, metastazele sunt mai hiperfixatoare decât tumorile primitive (ex. cancerul renal sau pancreatic).

Indicaţii :

- decelarea cancerelor oculte atunci când determinarea unor markeri tumorali este pozitivă,
- bilanţul extensiei iniţiale a unei tumori maligne cunoscute,
- poate înlocui biopsia transtoracică, ganglionară sau de alt tip,
- instituirea terapiei cele mai adecvate (chirurgie, radio- sau chimioterapie) şi evaluarea precoce a eficacităţii terapiei anticanceroase,
- cea mai importantă indicaţie este, însă, diferenţierea între o tumoră recurentă şi necroza post-terapie (10).

PET în cancerul pulmonar are, de departe, cea mai frecventă utilizare, urmat îndeaproape de limfom, melanom şi cancerul colo-rectal.

Sensibilitatea şi specificitatea examenului PET este de peste 90 % în cvasitotalitatea indicaţiilor menţionate. În ultimii ani a crescut numărul camerelor PET, precum şi numărul investigaţiilor FDG PET. Astfel, în SUA, numărul studiilor clinice a fost în 1998 de 69 000, în 1999 de 106 000 şi în 2000 de 155 000 (10).

DECELAREA CANCERELOR OCULTE

Detectarea tumorii primare la pacienţii cu metastaze de origine necunoscută reprezintă una din principalele aplicaţii atunci când celelalte tehnici de imagistică medicală sunt neconcludente.

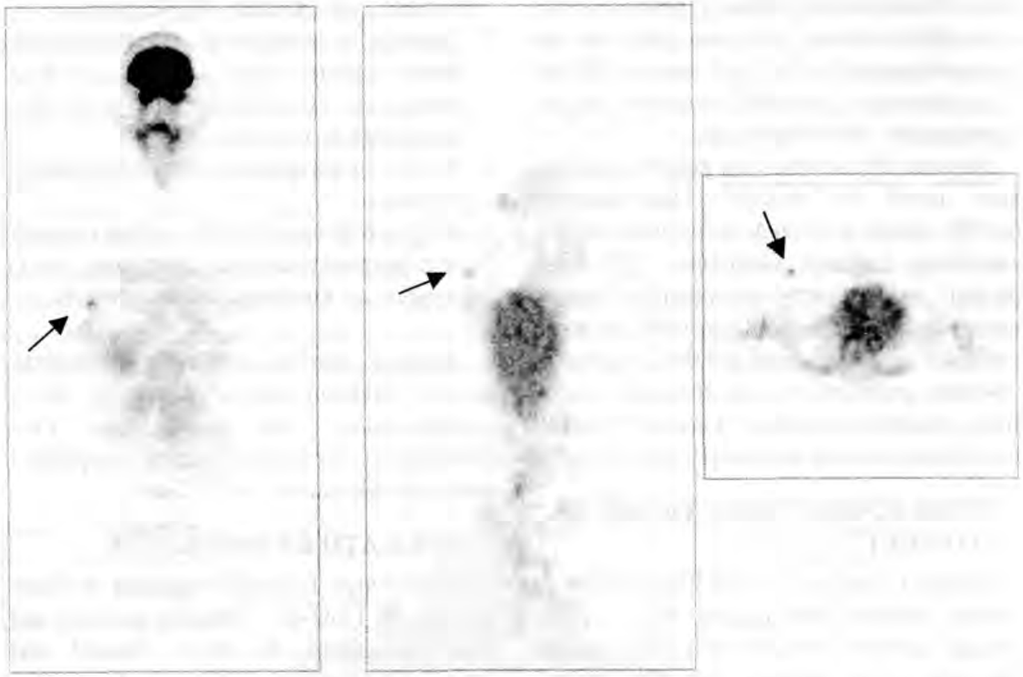


Fig. 4 (a, b şi c) :
Pacientă, 63 de ani, prezentând simptomele unui sindrom neurologic paraneoplazic. Examenul clinic este negativ. Prezenţa anticorpilor antiamfizină indică efectuarea unui examen „corp întreg" cu ^{18}F FDG - PET pentru localizarea atât a tumorii primare cât şi a eventualelor focare metastatice. Imaginile tomoscintigrafice arată o zonă de hiperfixare a radiotrasorului la nivelul sânului drept, ce a fost ulterior confirmată prin biopsie ca neoplasm mamar drept.

Plecând de la faptul binecunoscut că diferite tipuri tumorale : cancere cerebrale, pulmonare, hepatice, melanoame, limfoame etc (a se vedea şi celelalte subcapitole) fixează radiotrasorul, prin tomoscintigrafie cu ^{18}F FDG corp întreg se poate, deci, decela atât tumora primară cât şi identifica metastazele diseminate la distanţă. Invadarea ganglionilor limfatici reprezintă, frecvent, prima manifestare clinică a tumorii care poate fi vizualizată cu ^{18}F FDG.

Un studiu (1) efectuat pe un lot de 53 de pacienţi cu adenopatii metastatice cervicale (44 pacienţi) sau extracervicale (9 pacienţi) a arătat următoarele : dintre aceştia, numai 27 au arătat o fixare patologică, anormală a FDG, ce corespundea tumorii primare. Ulterior, biopsia a confirmat diagnosticul la 20 dintre pacienţi, tumorile primare fiind localizate la nivelul capului şi gâtului, plămânilor, colonului şi glandei mamare. Urmărirea celorlalţi pacienţi, pe o perioadă de 24 de luni, nu a permis identificarea tumorii primare.

Localizarea atât a tumorii primare cât şi a metastazelor loco-regionale sau generalizate a dus, în unele cazuri, la schimbarea şi adaptarea protocolului terapeutic conform stadializării TNM. Utilitatea metodei rezidă şi din ghidarea biopsiilor în vederea diagnosticului histologic sa a alegerii protocolului terapeutic.

BIBLIOGRAFIE

1. Bohuslavizki K.H., Klutmann S., Kröger S., Sonnemann U., Buchert R., Werner J.A., Mester J., Clausen M., FDG PET Detection of Unknown Primary Tumors, *J Nucl Med*, 2000, 41 (5), 816-822.
2. Brunet-Desruet M.-D., Morin C., Ghezzi C., Comet M., Fagret D., Quantification *in vivo* des transporteurs du glucose : intérẹt du développement d'un radioligand en médecine nucléaire, *Médecine Nucléaire*, 1998, 22 (2), 67-82.
3. Ding Y.-S., ^{18}F-labeled biomolecules for PET studies in the neurosciences, *Journal of Fluorine Chemistry*, 2000, 101, 291-295.
4. Early P.J., Positron Emission Tomography (PET), in : *Principles and Practice of Nuclear Medicine*, Early P.J., Sodee D.B. ed., Ed. Mosby, St. Louis, Baltimore, 1995, 314-322.
5. Gjedde A., Glucose Metabolism, in : *Principles of Nuclear Medicine*, Wagner H.N., Szabo Z., Buchanan J.W. eds., Ed. W.B. Saunders Comp., Philadelphia, London, 1995, 54-71.
6. Okarvi S.M., Recent progress in fluorine-18 labelled peptide radiopharmaceuticals, *Eur J Nucl Med*, 2001, 28 (7), 930-938.
7. Patton D.D., The Father of Nuclear Medicine : Establishing Paternity, *J Nucl Med*, 2000, 41(11), 26N-30N.
8. Stoot J.H.M.B., Ribeiro M.J.S., McCready V.R., van Santen W.H.C., Bourguignon M., Mazière B., Pauwels E.K.J, ^{18}F-FDG et physiopathologie tumorale, *Médecine Nucléaire*, 1999, 23 (4), 239-247.
9. Vuillez J.-P., Métabolisme glucidique des cellules tumorales : conséquences pour l'utilisation de radiopharmaceutiques analogues du glucose, *Médecine Nucléaire*, 1998, 22 (1), 9-26.
10. Wagner H.N., Jr., Lecture Clinical PET : Role in Diagnosis and Management, *J Nucl Med*, 2000, 41 (8), 36N-42N.
11. www.cermep.fr.
12. *** CD - Scintigraphie du ^{18}F-FDG à l'aide d'une Caméra double tête Picker à détection de coincidence. Expérience de l'hôpital Tenon à Paris, 1999.
13. *** Revue de L'Acomen, 1998, 1.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105. nr. 4

PANCREATIC ENZYMES REPLACEMENT THERAPY IN CHRONIC PANCREATITIS : AN UPDATE

Anca Trifan, G. Balan, C. Stanciu
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T.Popa" Iaşi
School of Medicine
Medical Center of Gastroenterology
University Hospital "St. Spiridon"

PANCREATIC ENZYMES REPLACEMENT THERAPY IN CHRONIC PANCREATITIS : AN UPDATE (Abstract) : Chronic pancreatitis is the major cause of exocrine pancreatic insufficiency which should be compensated by pancreatic enzyme replacement therapy. There are now available a great number of pancreatic enzyme preparations, but encapsulated enteric-coated microspheres and minimicrospheres are considered the enzyme treatment of choice. However, full compensation of pancreatic exocrine insufficiency with enzyme replacement therapy cannot be obtained in all patients with chronic pancreatitis. **Key words** : CHRONIC PANCREATITIS, EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY, LIPASE, AMYLASE.

Exocrine pancreatic insufficiency may result from a reduction in pancreatic enzymes or from a failure of enzyme activation in the small intestine. The major cause of exocrine pancreatic insufficiency is chronic pancreatitis.

Pancreatic enzymes are normally secreted in great excess of what is required to prevent nutrient malabsorption. Therefore, manifestations of overt malabsorption will occur only after the capacity for enzyme secretion is reduced by more than 90%. In most patients with chronic pancreatitis, steatorrhea and azotorrhea occur when lipase and trypsin output decreases to below 10% of normal. There is considerable individual variation in enzyme production in patients with chronic pancreatitis and, consequently, some patients need large amounts of exogenous enzymes and others small amounts of enzyme to have therapeutic benefit.

The aim of pancreatic enzyme replacement therapy is to compensate exocrine pancreatic insufficiency and thus, to eliminate malabsorption and abolish or ameliorate symptoms associated with steatorrhea (e.g., abdominal discomfort and diarrhea).

Indications. Although there are no rules as to the stage of steatorrhea, pancreatic enzyme replacement should be started, it is generally agreed that therapy is necessary when daily fat excretion exceeds 15 g and/or the patient has diarrhea or abdominal complaints and/or is losing weight.

Enzyme preparations currently available are prepared from pancreatin, a preparation of porcine pancreas. There are now available a great number of non-enteric and enteric- coated pancreatic enzyme preparations as powders, capsules and tablets, or in multiunit doses such as pellets, granules and microtablets, and their content of lipase, amylase and protease is known (table I); they also differ in their various additives.

TABLE I
Pancreatic enzyme replacement therapy : a comparison of commercially available enzyme products

	Lipase	Amylase	Protease
Pancrease ® MT 4 (McNeil) MT 10 MT 16 MT 25	4,000 * 10,000 * 16,000 * 25,000 *	12,000 * 30,000 * 48,000 * 75,000 *	12,000 * 30,000 * 48,000 * 75,000 *
2. Pancrease ® (McNeil)	4,000 *	20,000 *	25,000 *
Creon ® (Solvay) Creon ® 5 10000 20000	5,000 * 10,000 * 20,000 *	16,600 * 33,200 * 66,400 *	18,750 * 37,500 * 75,000 *
4. Ultrase® MT 20 (Scandipharm)	20,000 *	65,000 *	65,000 *
Viokase ® (Robins) Tablets Powder	8,000 * 16,000 *	30,000 * 70,000 *	30,000 * 70,000 *
6. Zymase (Organon)	12,000 *	24,000 *	24,000 *
7. 8 x Pancreatin (Vitaline)	22,500 *	18,000 *	18,000 *
8. Pancreacarb	8,000 *	40,000 *	45,000 *
9. Entolase -HP (Schwartz)	8,000 *	30,000 *	30,000 *
10. Entolase (Robins)	4,000 *	20,000 *	25,000 *
11. Cotazyme (Organon)	8,000 *	30,000 *	30,000 *
12. Cotazyme -S (Organon)	8,000 *	30,000 *	30,000 *
13. Creon ® 10000(Solvay) 25000 20000 40000	10,000 ** 25,000 ** 20,000 ** 40,000 **	8,000 ** 18,000 ** 22,500 ** 40,000 **	600 ** 1,000 ** 1,125 ** 2,600 **
14. Eurobiol ® 25000 (Jouveinal)	25,000 **	22,500 **	1,250 **
15. Panzytrat ® 10000 (BASF) 25000	10,000 ** 25,000 **	9,000 ** 12,000 **	500 ** 800 **
16. Enzym -Lefax® N (Schering)	2,200 ** +Simethicone 41.2 g	1,800 **	100 **
17. Pankreon-forte® 10000 (Solvay) 28000	10,000 ** 28,000 **	8,000 ** 22,000 **	550 ** 1,500 **

*PhEur = European Pharmacopoeia (PhEur units are equivalent to F.I.P. - Federation Internationale Pharmaceutique) units and B.P. - British Pharmacopoeia units
**U.S.P. - United States Pharmacopoeia

Romania

	Amilasis	Lipasis	Proteasis
1. Digestin	18.000 UI ^{FIP}/ml	25.000 UI ^{FIP}/ml	1.500 UI ^{FIP}/ml
2. Mezym	4.200 UI ^{FIP}	3.500 UI ^{FIP}	250 UI ^{FIP}
3. Panzytrat 10000	9000 U	10.000 U	500 U
	Tripsine	Lipasis	Amilasis
4. Triferment	18 u.W.	6 u.W.	6,5 g
	Pancreatine	Papaine	Extr. *Aloe vera*
5. Try enzymes	100 mg	25 mg	5 mg
	Pancreatine	Extr ox bille	Hemicelulasis
6. Digestal	200 mg	25 mg	50 mg

	Pancreatin	Extr malt	*L.acidophilus*	Papain
7. Digestin forte	200 mg	75 mg	7,2 mg	25 mg
	l-glutamic acid	Lipasis	Bromelaine	Pectin
	15 mg	15 mg	2 mg	100 mg
	Pepsine	Betaine		
	25 mg	15 mg		

Unfortunately, with non-enteric preparation up to 90% of the enzyme activity may be lost in an acidic stomach, and the patients need to take more than 30 pills per day to derive any benefit from treatment. Enteric-coated preparations were designed to prevent acid inactivation within the stomach.

With pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis the following points need to be considered:

1) From all pancreatic enzymes, lipase is destroyed more easily than trypsin (9). Several studies have shown that duodenal pH is abnormally low in patients with chronic pancreatitis because a reduction of bicarbonate secretion in pancreatic juice (3,8,10) and consequently, to counteract both gastric and postprandial intraduodenal acidity, the use of antacids, H2 blockers or proton pump inhibitors have been recommended (5,9,12). However, as antacids increase the intragastric volume, they may lead to a dilution of the enzyme concentration (12,13) and, therefore, should not be used. In contrast, H2-receptor antagonists or proton pump inhibitors reduce gastric secretion volume and meal-stimulated acid secretion, maintaining intragastric pH above 4.0 and intraduodenal pH above 6.0. Enteric coated preparations are used with the same aim, the polymer coating being only dissolved at pH>5.

2) It is important that a minimum amount of enzyme (10000 IU of trypsin, 30000 IU of lipase) is delivered to the duodenum with each meal in order to achieve an adequate digestion of carbohydrate, protein, and fat (4,7). Commercial enzyme preparations have a lipolytic activity varying from 4,000 to 17,000 IU per capsule.

Selection of an enzyme preparation is to be based on the protease concentration within the preparation, the stability of the enzyme in withstanding gastric acidity, and the timely release of the enzyme in the duodenum from the capsule. The modern pancreatic enzyme preparation should be safe, cost-effective with maximum enzyme activity. The safety aspect is important as a large group of population (e.g. children, adults, elderly) is treated. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis needs preparations with high effectiveness at reasonable cost.

Encapsulated enteric-coated microspheres or minimicrospheres are now considered the enzyme treatment of choice. After release from the gelatin capsule, the enteric-coated pancreatin particles distribute within the stomach and mix with the chime. To pass the pylorus together with solid food, particles must be approximately 1.4 mm in diameter (6). An effective enzyme preparation must show a rapid release of enzymes once a pH 5.5 has been reached.

Side effects. Pancreatic enzyme preparations used in the treatment of chronic pancreatitis are safe and non-toxic although few side effects have been reported: nausea, cramping, bloating, constipation (when high doses are used), hyperuricemia, hyperuricosuria. Mild allergic reactions may occur to the porcine proteins in extracts.

Interactions. Contraindications. Pancreatic extracts form insoluble complexes with folic acid and may impair folate absorption. During pancreatic enzyme replacement therapy, fiber-enriched diet is contraindicated as fiber inhibit pancreatic enzyme.

Encapsulated enteric-coated pancreatin michospheres are now the treatment of choice; they should be given with the beginning of the meal at a dosage of 25,00040,000 units of lipase/meal (at four to five meals daily) for a period of 2-3 months (1,2,3,10). As chronic pancreatitis is a lifelong disease, it is crucial to follow up the efficacy of treatment and to make adjustments (form of enzyme preparations, doses) until an optimal relief of symptoms has been achieved.

An algorithm suggesting a practical strategy for the pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis is depicted in fig.1.

The effectiveness of treatment should be controlled primarily by clinical symptoms (stool consistency, body weight, pain relief); however, if treatment responses are unsatisfactory, objective assessment of treatment efficacy is needed (quantitative fecal fat excretion test).

Causes of failure. The logical treatment for malabsorption secondary to pancreatic insufficiency would be to replace pancreatic enzymes in order to allow efficient digestion and absorption of nutrients (Table II). Failure to respond to pancreatic enzymes replacement therapy are multiple; however, the most important reasons for failure are acid-induced enzyme inactivation, non-compliance, and ingestion of too small amounts of enzymes.

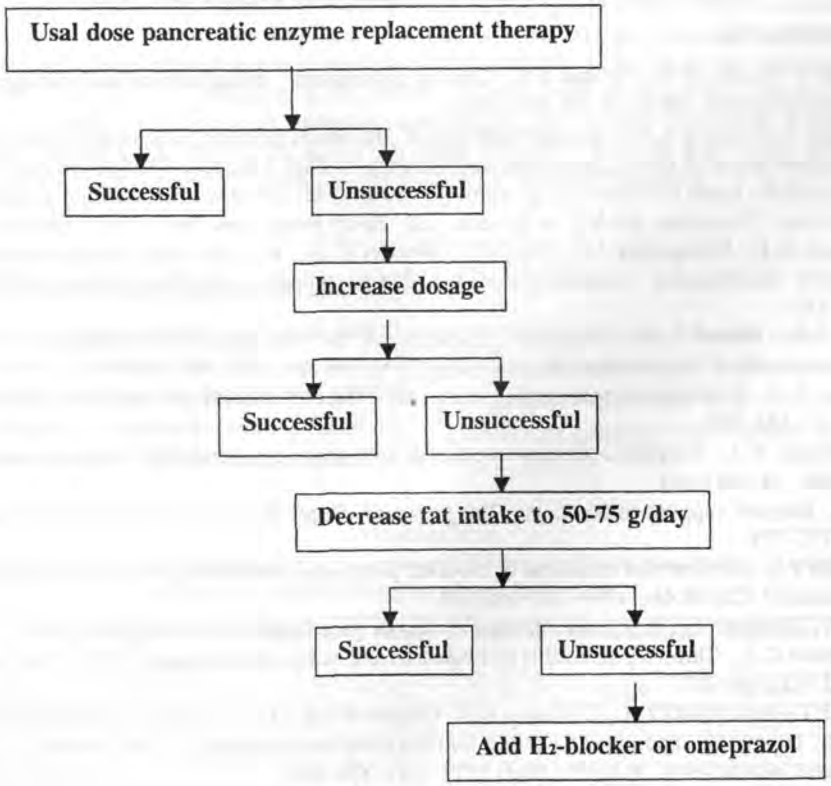

Usal dose pancreatic enzyme replacement therapy
Successful
Unsuccessful
Increase dosage
Successful
Unsuccessful
Decrease fat intake to 50-75 g/day
Successful
Unsuccessful
Add H_2-blocker or omeprazol

Fig.1. Algorithm for the pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis.

TABLE II

Causes of failure to respond to pancreatic enzyme replacement therapy

False diagnosis (steatorrhea of non-pancreatic origin)
Non-compliance
Insufficient amount of enzyme intake
Incorrect timing of medication
Inactivation of pancreatic enzymes by gastric acid
A concomitant condition also causing steatorrhea (e.g., bacterial overgrowth)
Loss of potency of enzyme preparation
Inactivation of pancreatic enzymes by intraluminal proteases
Asynchronous gastric emptying of enzymes replacement and meals nutrients
Delayed release of pancreatic enzymes from enteric-coated preparations

CONCLUSIONS

Pancreatic enzyme replacement therapy is simple and safe, but somewhat expensive. Chronic pancreatitis is a lifelong disease and the enzyme replacement therapy needs preparations with high effectiveness at reasonable cost; encapsulated enteric-coated microspheres or minimicrospheres are now considered the enzyme treatment of choice. However, full compensation of pancreatic exocrine insufficiency with enzyme replacement therapy cannot be obtained in all patients with chronic pancreatitis.

REFERENCES

1. Apte M.V., Keogh G.W., Wilson J.S., Chronic pancreatitis: complications and management, *J Clin Gastroenterol*, 1999, 29 (3), 225-240.
2. DiMagno E.P., Go V.L.W., Summerskill W.H.J., Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency, *N Engl J Med*, 1973, 288, 813-815.
3. DiMagno E.P., Layer P., Clain J.E., Chronic pancreatitis, in: *The pancreas. Biology, pathobiology and disease*, 2nd edition, Go V.L. et al. eds., Ed. Raven Press, New York, 1993, 665-706.
4. DiMagno E.P., Malagelada J.R., Go V.L., Moertel C.G., Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules, *N Engl J Med*, 1977, 296, 1318-1322.
5. Dutta S.K., Russel R.M., Iber F.L., Influence of exocrine pancreatic insufficiency on the intraluminal pH of the proximal small intestine, *Dig Dis Sci*, 1979, 24, 529-534.
6. Graham D.Y., Pancreatic enzyme replacement: the effect of antacids or cimetidine, *Dig Dis Sci*, 1982, 27, 485-490.
7. Greenberger N.J., Enzymatic therapy in patients with chronic pancreatitis, *Gastroenterol Clin N Am*, 1999, 28, 687-693.
8. Ihse I., Enzyme supplementation, in: *The pancreas*, Beger H.G. eds., Ed. Blackwell Science, 1998, 772-778.
9. Lanskich P.G., Differential treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis, *Gastroenterol Clin N Am*, 1999, 28, 655-659.
10. Layer P., Holtmann G., Pancreatic enzymes in chronic pancreatitis, *Int J Pancreatol*, 1994, 15, 1-11.
11. Pitchumoni C.S., Chronic pancreatitis pathogenesis and management of pain, *J Clin Gastroenterol*, 1998, 27 (2), 101-107.
12. Regan P.T., Malagelada J.R., DiMagno E.P., Glanzman S.L., Go V.L.W., Comparative effects of antacids, cimetidine, and enteric coating on the therapeutic response to oral enzymes in severe pancreatic insufficiency, *N Engl J Med*, 1977, 297, 854-858.
13. Tran T.M., Van den Neucker A., Hendrils J.J., Forget P., Forget P.P., Effects of a proton-pump inhibitor in cystic fibrosis, *Acta Paediatr*, 1998, 87, 553-558.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

RISCUL CARDIOVASCULAR DUPĂ TRANSPLANTUL DE GREFĂ RENALĂ (I): HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ŞI HIPERTROFIA VENTRICULARĂ STÂNGĂ

A. Covic, P. Gusbeth-Tatomir, Maria Covic
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a IV-a Medicală-Nefrologie
Centrul de Dializă şi Transplant Renal
Spitalul Clinic Universitar nr. 2 "C. I. Parhon"

THE CARDIOVASCULAR RISK AFTER RENAL TRANSPLANTATION (I): HYPERTENSION AND LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY (Abstract): Cardiovascular disease is the main cause of death in end-stage renal failure treated by hemodialysis or peritoneal dialysis. Though reduced in renal transplant recipients compared to the dialysis population, an excess cardiovascular mortality is still present after transplantation. The authors are reviewing the main data on mortality in the renal transplant population, focusing on major risk factors: hypertension, left ventricular hypertrophy. Chronic immunosupression is also discussed in this context, as a major determinant of blood pressure elevation after renal transplantation. The presence of these factors and the extent of cardiac and vascular abnormalities in the dialytic patient are closely related to outcomes in the post-transplant period. It is thus mandatory to approach and minimize all these in the dialytic and even predialytic period of chronic renal failure in order to reduce renal transplant mortality in patients with functioning grafts. **Key words**: RENAL TRANSPLANTATION, CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, HYPERTENSION, LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY, CYCLOSPORINE

INTRODUCERE. EPIDEMIOLOGIE

Bolile cardiovasculare reprezintă principala cauză de mortalitate la pacienţii cu insuficienţă renală cronică terminală (IRCT) în tratament de supleere renală, fiind responsabile de 50-70% din decese la această categorie de bolnavi. Pentru orice grupă de vârstă, mortalitatea cardiovasculară este semnificativ mai mare la populaţia dializată faţă de cea generală (13) (tabelul I).

TABELUL I

Mortalitatea cardiovasculară anuală (%) comparativ în populaţia generală şi la populaţia în program de supleere renală (după Sarnak M.J. et al.)

	Toate grupele	Bărbaţi	Femei	Albi	Afro-americani	Diabetici	Non-diabetici
Populaţia generală	0,28	0,28	0,27	0,29	0,23	0,80	0,26
Hemo-dializă	9,12	9,38	8,83	11,18	6,68	11,09	7,78
DPCA	9,24	10,27	8,14	10,76	6,07	13,22	7,09
TR renal	0,54	0,59	0,43	0,53	0,56	1,11	0,39

DPCA = dializă peritoneală continuă ambulatorie, TR = transplant

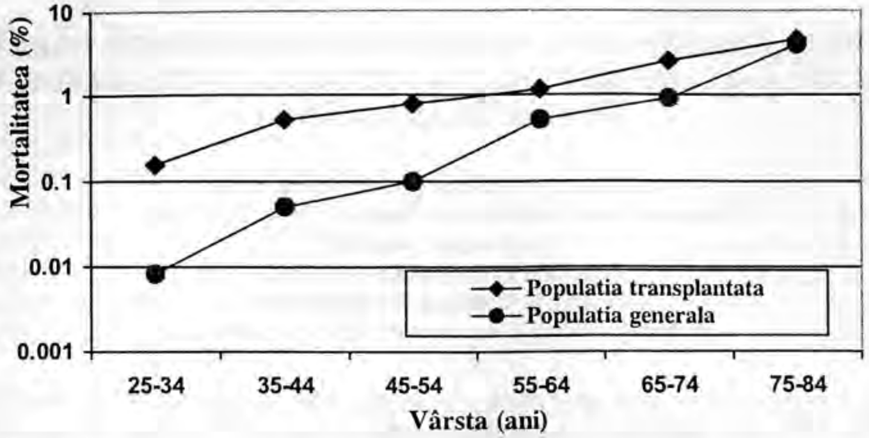


Fig. 1. Mortalitatea cardiovasculară anuală la pacienţii transplantaţi renal în funcţie de grupa de vârstă (adaptat şi modificat după Foley et al.)

Morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară, deşi redusă faţă de populaţia dializată, prezintă de asemenea o prevalenţă ridicată la pacienţii cu transplant renal (TR) faţă de cea generală, această diferenţă fiind mai exprimată la vârstele tinere (3,13) (tab. I şi fig. 1).

Astfel, în raportul anual al USRDS, mortalitatea cardiovasculară era responsabilă de 46,7 % din decesele pacienţilor cu grefă renală funcţională (15). Un studiu epidemiologic recent (16) consemnează o rată a mortalităţii prin boli cardiovasculare la pacienţii cu TR de 4,6/1000 ani-persoană, faţă de rate de 2,2 (pentru infecţii), 1,4 (neoplazii) şi 0,8/1000 ani-persoană (accidente vasculare cerebrale). Această prevalenţă ridicată se explică prin preexistenţa afectării cardiovasculare în cursul IRC, dar şi prin apariţia unor anomalii clinico-biologice ce ţin de medicaţia imunosupresoare cronică a pacientului transplantat. Ca urmare, identificarea riguroasă şi completă a factorilor de risc cardiovascular şi combaterea adecvată a acestora reprezintă o prioritate, cu atît mai mult cu cât activitatea de transplant renal a cunoscut o dezvoltare semnificativă în ţara noastră în ultimii ani. Vom detalia mai jos principalii determinanţi ai mortalităţii cardiovasculare şi strategiile terapeutice în acest sens.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Hipertensiunea arterială (în special sistolică) a fost asociată în numeroase studii cu creşterea incidenţei evenimentelor cardiovasculare acute (infarct miocardic acut, accidente vasculare cerebrale) şi a mortalităţii cardiovasculare (15). HTA este un important predictor al dezvoltării hipertrofiei ventriculare stângi (HVS) în populaţia generală şi în cea renală (10). Prevalenţa HTA este extrem de ridicată (» 90%) la bolnavii cu IRC în stadiile predialitice, dar mult mai redusă (10-20%) în condiţiile unei hemodialize adecvate (6). Post-TR însă, incidenţa HTA este relativ ridicată; un studiu longitudinal recent (1) evidenţiază prezenţa HTA la 55% dintre bărbaţii tranplantaţi şi la 34% dintre femei cu grefă renală. Etiologia HTA în aceste cazuri acesteia este *multifactorială*: existenţa HTA pretransplant la

primitorul de grefă, preexistenţa HTA la donator, secreţia de renină a rinichilor nativi, rejetul cronic, boala renală recurentă sau "de novo", stenoza de arteră renală.

O importantă şi subapreciată componentă etiologică a HTA post-TR o constituie medicaţia imunosupresivă (8). Astfel, utilizarea cronică a corticosteroizilor (CS) în regimurile imunosupresive este asociată cu un efect prohipertensiv prin alterarea mecanismelor vasodilatatoare prostaglandin-dependente intrarenale şi producerea retenţiei hidrosaline datorită activităţii mineralocorticoide (17).

Inhibitorii de calcineurină (în particular ciclosporina A) prezintă un efect prohipertensiv cert; într-un studiu recent, 51% dintre pacienţii trataţi cu ciclosporină A (CsA) erau hipertensivi (17), faţă de numai 33% dintre subiecţii trataţi fără acest drog imunosupresiv (cu prednison şi azathioprină). Efectul prohipertensiv al CsA se explică prin acţiunea arterioloconstrictoare asupra microvasculaturii renale, consecutivă perturbării funcţiei endoteliale, fiind redusă în acelaşi timp sensibilitatea musculaturii netede vasculare pentru vasodilatatoare naturale (NO etc) şi amplificat răspunsul pentru factorii vasoconstrictivi (endotelină). Concomitent, ciclosporina determină activarea sistemului nervos simpatic şi a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, precum şi supresia sintezei de factor natriuretic atrial, cu retenţie hidrosalină. Efectul vasoconstrictor al ciclosporinei este dependent de doză şi ca atare maxim în perioada imediat post-TR, când creşterile tensionale sunt şi ele mai exprimate. Efectul prohipertensiv al tacrolimus-ului pare similar ca mecanism, fiind totuşi mai puţin exprimat, în această privinţă existând în prezent controverse (12).

Hipertensiunea arterială este un factor de risc pentru rejetul cronic al grefei renale (principala cauză de pierdere a grefei renale), afectând considerabil supravieţuirea rinichiului transplantat (9). Riscul de rejet cronic este crescut de 3,4 ori la pacienţii hipertensivi faţă de cei normotensivi. În sens invers, rejetul cronic este o cauză de HTA la pacientul cu TR, ambele entităţi putând fi atât cauză, cât şi efect al celeilalte. Injuria determinată de HTA asupra grefei renale nu se manifestă exclusiv prin nefroangioscleroza bine cunoscută, ci şi prin activarea unor *mecanisme imunologice*, precum expresia moleculelor de adezivitate (ICAM-1 etc) sau stimularea infiltrării interstiţiale leucocitare prin exprimarea unor factori chemotactici (PDGF-β, TGF-α etc), fapt demonstrat pe modele experimentale (14).

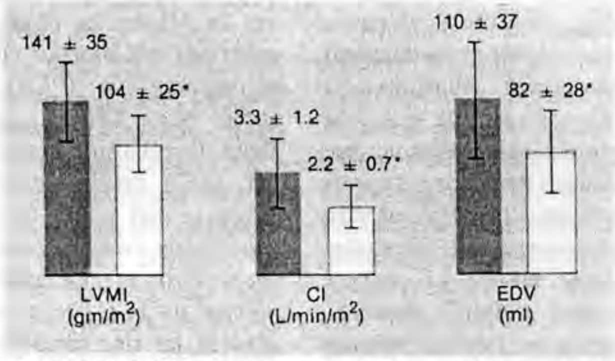
HTA din TR necesită o terapie agresivă; în principiu, se pot utiliza toate clasele de antihipertensive, blocantele canalelor de calciu prezentând avantaje suplimentare: antagonizează efectul vasoconstrictor al CsA şi cresc nivelul seric al inhibitorului de calcineurină, permiţând reducerea dozelor de CsA (4). HTA rezistentă la multiple antihipertensive sugerează o stenoză de arteră renală.

Există o reticenţă nemotivată (pornind de la eventualele efecte hemodinamice negative, cu prăbuşirea filtrării glomerulare) în utilizarea *inhibitorilor enzimei de conversie ai angiotensinei* (IECA) şi a antagoniştilor receptorului AT1 al angiotensinei. În realitate, în condiţiile unui control clinic adecvat, IECA prezintă rareori efecte adverse severe; mai mult decât atât, ei reduc proteinuria eventual prezentă şi exercită un efect nefroprotector (probabil prin inhibarea sintezei de TGF β). În plus, pacienţii transplantaţi cu risc cardiovascular crescut pot beneficia de efectele cardioprotective ale IECA, bine cunoscute din studii în populaţia nonrenală (4).

HIPERTROFIA VENTRICULARĂ STÂNGĂ

Hipertrofia ventriculară stângă (HVS) este o anomalie cardiacă foarte frecventă la pacientul uremic, factorii etiologici ai creşterii masei VS fiind hipertensiunea arterială sistolică, anemia renală şi, probabil, toxinele uremice (5). Efectele pozitive ale TR asupra "cardiomiopatiei uremice" sunt cunoscute de aproape două decenii: Deligiannis et al. (2) au evidenţiat prin ecocardiografie regresia semnificativă a HVS şi a dilataţiei VS la 22 de luni după normalizarea funcţiei renale prin TR. Aceste date au fost confirmate ulterior şi de alte studii: Parfrey et al. (11) au evidenţiat scăderea indexului masei VS la cei 41 % dintre subiecţi care prezentau HVS concentrică pre-TR de la 158±39 g/m^2 la 132±39mg/m^2, reducere asociată semnificativ cu scăderea valorilor tensionale. La pacienţii cu funcţie sistolică alterată pre-TR, fracţia de scurtare s-a normalizat. Pacienţii cu dilataţie a VS au prezentat o scădere a volumului VS, paralelă cu cea a HVS. Concluzionând, corecţia mediului uremic prin TR produce normalizarea contractilităţii VS la pacienţii cu disfuncţie sistolică, determină regresia HVS concentrice şi reduce volumul cavitar în dilataţia VS. Corecţia parametrilor ecocardiografici post-TR este ilustrată în (fig. 2).

Un studiu preliminar recent (7), provocator, analizează impactul parametrilor cardiaci măsuraţi ecocardiografic pre-TR şi post-TR asupra mortalităţii post-TR. Evaluând prospectiv o cohortă de 67 de pacienţi, autorii au efectuat măsurători ecocardiografice imediat pre- şi la 4 luni post-TR, asociindu-le statistic cu supravieţuirea pacienţilor transplantaţi (timpul de urmărire median fiind de 9,8 ani). Post-TR, pe întreaga cohortă studiată nu a fost evidenţiată o modificare semnificativă a indexului masei VS (IMVS) şi a diametrului terminal-diastolic (DTD) a VS. În schimb, s-a constatat o reducere semnificativă a diametrului terminal-sistolic (DTS) şi a fracţiei de scurtare (FS). Anomaliile *pre -TR* ale DTD, DTS şi FS au reprezentat factori de prognostic negativ: Pacienţii decedaţi prezentau un cord semnificativ mai dilatat şi cu o disfuncţie sistolică mai importantă. Prin contrast, aceleaşi anomalii cardiace evidenţiate printr-o evaluare ecocardiografică efectuată post-TR nu au fost corelate cu un dezavantaj în supravieţuire, între subiecţii decedaţi şi cei în viaţă neînregistrându-se diferenţe semnificative statistic (tab. II)



Modificări tipice ecocardiografice post-transplant renal (*) = $p < 0.05$. Bare pline = pretransplant, bare deschise = post-transplant. LVMI = indexul masei ventriculului stâng, CI – indexul cardiac, EDV = volumul telediastolic

Fig. 2. Influenţa transplantului renal asupra funcţiei şi structurii cardiace (modificat şi adaptat după Parfrey et al.)

TABELUL II

Parametrii ecocardiografici pre-TR influenţează decisiv supravieţuirea post-TR

Parametrul	Pre-TR			Post-TR		
	În viaţă	Decedaţi	p	În viaţă	Decedaţi	p
DTD	5,0	5,6	0,01	5,0	5,2	NS
DTS	3,4	4,1	0,01	3,3	3,5	NS
FS	32	25	0,02	31	34	NS

TR = transplant renal, DTD = diametrul terminal-diastolic al ventriculului stâng, DTS = diametrul terminal-sistolic al ventriculului stâng, FS = fracţia de scurtare

Aceste date vor necesita confirmarea prin studii mai largi, principala critică ce li se poate aduce fiind aceea că timpul de evaluare ecocardiografică post-TR a fost prea scurt, evoluţia favorabilă a parametrilor cardiaci post-TR necesitând probabil un timp mai îndelungat.

Îmbunătăţirea funcţiei sistolice (exprimată prin creşterea FS) s-a datorat probabil corecţiei anemiei şi a uremiei. Eşecul îmbunătăţirii DTD, în ciuda corecţiei stării de hidratare prin TR a fost explicat prin modificările ireversibile (secundare fibrozei miocardice, calcificărilor sau depunerilor de b2-microglobulină la nivelul miocardului) de cardiomiopatie dilatativă uremică (11). In plus, lipsa corecţiei HVS post-TR s-ar putea datora, în acest studiu, atât timpului de urmărire redus, cât şi unor factori fiziopatologici: astfel, corecţia anemiei şi a stării de hidratare ar putea duce la regresia HVS, în timp ce medicaţia imunosupresivă şi, din nou, corecţia anemiei, prin efectele prohipertensive, ar împiedica această regresie. În concluzie, conform datelor actuale, este recomandabilă corecţia agresivă a tuturor factorilor care determină anomaliile ecocardiografice discutate mai sus cât mai precoce pre-TR, semnificaţia prognostică a anomaliilor ecocardiografice asociate perioadei post-TR urmând a fi determinată de studii ulterioare.

BIBLIOGRAFIE

1. Aakhus S., Dahl K., Wiederoe T.E., Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients, *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14, 648-654.
2. Deligiannis A., Paschalidou E. et al., Changes in left ventricular anatomy during hemodialysis, continous ambulatory peritoneal dialysis and after renal transplantation, *Proc EDTA-ERA*, 1984, 21, 185-189.
3. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J., Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease, *Am J Kidney Dis*, 1998, 32, Suppl. 3, S112-S119.
4. Kasiske B.L., Long-term posttransplantation management and complications, in: *Handbook of renal transplantation*, Danovitch G.M. eds., Ed. Lippincott, Philadelphia, 2000, 182-220.
5. Levin A., Singer J., Thompson C.R., Ross H., Lewis M., Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention, *Am J Kidney Dis*, 1996, 27, 347-354.
6. Mailloux L.U., Levey A.S., Hypertension in patients with chronic renal disease, *Am J Kidney Dis*, 1998, 32, Suppl. 3, S120-S141.
7. McGregor E., Stewart G., Rodger R.S.C., Jardine A.G., Early echocardiographic changes and survival following renal transplantation, *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15, 93-98.

8. Midtvedt K., Neumayer H.H., Management strategies for posttransplant hypertension, *Transplantation*, 2000, 70, Suppl. 11, S64-S69.
9. Opelz G., Wujciak T., Ritz E., Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure, *Kidney Int*, 1998, 53, 217-222.
10. Parfrey P.S., Foley R.N., Harnett J.D., Kent G.M., Murray D.C., Barre P.E., Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia, *Nephrol Dial Transpant*, 1996, 11, 1277-1285.
11. Parfrey P.S., Harnett J.D. et al., Impact of renal transplantation on uremic cardiomiopathy, *Transplantation*, 1995, 60, 908-914.
12. Ponticelli C., Montagnino G. et al., Hypertension after renal transplantation, *Am J Kidney Dis*, 1992, 21, Suppl. 2, 73-85.
13. Sarnak M.J., Levey A.S., Cardiovascular mortaliy in ESRD compared to the general population, *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9, 160A.
14. Schindler R., Tanriver Y., Frei U., Hypertension and allograft nephropathy -- cause, consequence, or both? *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15, 8-10.
15. Wilson P.W.F., Culleton B.F., Epidemiology of cardiovascular disease in the United States, *Am J Kidney Dis*, 1998, 32, Suppl. 3, S56-S65.
16. Withworth J.A., Adrenocorticotropin and steroid induced hypertension in humans, *Kidney Int*, 1992, 37, 34-40.
17. *** The USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study: Wave 2 US Renal Data System, *Am J Kidney Dis*, 1997, 30, Suppl. 1, S67-S85.

NOUTATE

TIBOLONE- NOUA TERAPIE A MENOPAUZEI

Diminuarea funcţiei ovariene în perioda menopauzei şi reducerea estrogenilor circulanţi duc la atrofie urogenitală, osteoporoză şi tulburări cardiovasculare. Deşi terapia de înlocuire hormonală oferă o serie de beneficii semnificative atât pe termen scurt (reducerea tulburărilor de termoreglare şi a uscăciunii vaginale) cât şi pe termen lung (reducerea riscului de osteoporoză şi de fracturi şi a celui de boli cardiovasculare), este folosită încă nejustificat de puţin datorită atât complianţei reduse cât şi efectelor secundare precum revenirea sîngerărilor, dureri de sân şi uneori o creştere în greutate sau cancer de sân. Tibolone (Libial, NV Organon) este un nou steroid, derivat de 19 nortestosteron, noretisteron. După administrarea orală a 2,5 mg, tibolone este metabolizat în trei agenţi activi: 3 alfa hidroxi-tibolone, 3 beta hidroxi-tibolone, delta 4- tibolone. Date preclinice indică că tibolone şi metaboliţii săi au activitate estrogenică (pe simpomele de climacterium şi pe osteoporoză, dar fără stimulare estrogenică a endometrului sau cancer de sân), progesteronică sau androgenică în funcţie de ţesutul pe care acţionează. Asupra sistemului cardiovascular reduce semnificativ lipoproteina a şi trigliceridele şi reduce modest LDL-colesterolul dar reduce şi HDL-colesterolul. Nu influenţează tensiunea arterială sau frecvenţa cardiacă. Există date preliminare care au pus în evidenţă un efect antiischemic la femeile cu angină, un efect inotrop pozitiv (crescând debitul cardiac, volumul bătaie şi fracţia de ejecţie la femeile cu diabet zaharat noninsulinodependent). Alte efecte benefice pe sistemul cardiovascular sunt reprezentate de relaxarea vasculară, creşterea fibrinolizei fără efecte semnificative pe parametri coagulării. (Palacios S., Tibolone: a tissue- specific approach to the menopause, *Eur Heart J Supplements*, 2001, 3, M12-M16)

F. Mitu

IMPLICAŢII NORMALE ŞI PATOLOGICE ALE CITOKINELOR

Ana Stratone[1], Carmen Stratone[2], Roxana Chiruţă[3], Fl. Topoliceanu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Explorări Funcţionale
Facultatea de Bioinginerie Medicală
2 Disciplina de Obstetrică-Ginecologie
3 Disciplina de Fiziologie

NORMAL AND PATHOLOGICAL IMPLICATIONS OF THE CYTOKINES (Abstract): Cytokines involved in the immune process proof, also, the neurotransmitter role, being synthesized by various cells of the body, with specific genes participation. Cytokines can act on the some membrane receptor like the neurotransmitters, and they can produce diverse biological effects. Pro-inflammatory, anti-inflammatory or haematopoetic cytokines as those in the central nervous system can be identified by immunoassay and bioassay methods. Recent works show that the cytokines implication in hypothalamo-hypophyso-corticopsuprarenal and gonad axis have consequence on ACTH, corticoids and LH secretion, explaining the ovulatory and gestational disorders. Excessive or insufficient cytokines synthesis, at neuronal level (astrocytes, microglies), explains psychiatric disorders such as schizophrenia, depression, Alzheimer's disease; cytokines (interferon) long term use for the treatment of some diseases, produce irritability, anxiety, delirium, and confusion etc. **Key words**: IMMUNMODULATORS, CYTOKINES, INTERLEUKINES, NEUROTRANSMITTERS

Considerate "hormoni" ai sistemului imun, implicate în apariţia procesului inflamator, citokinele ocupă un rol tot mai important printre substanţele biologic active cu rol de neurotransmiţători (1, 5).

Ca răspuns la diversele agresiuni, celulele secretă "semnale biologice" care se formează "în cascadă", participând la răspunsul imun (interleukina 1 - IL1 stimulează IL2, IL6, factorul tumoral necrozant - TNF etc.) Receptorii membranari specifici au un rol deosebit în stimularea sau inhibarea sintezei citokinelor în celula respectivă.

Deşi sunt descrise genele răspunzătoare de sinteza leukinelor şi citokinelor, cercetări recente au pus în evidenţă şi supergene care induc alte asociate moleculare (kemokine) descrise în special pentru IL8, având efecte similare dar nu identice cu aceasta.

Interferonul, TNF, IL1 se sintetizează cu participarea mai multor gene, dar interacţionează cu acelaşi receptor membranar, determinând efecte biologice diferite.

S-au descris subclase citokinice - IL1α şi β, TNF α şi β, interferon α şi β până la IL18.

Polimorfismul genetic al citokinelor explică apariţia unor boli grave cum ar fi asocierea poligenelor pentru TNF cu miastenia gravis, astmul bronşic, scleroza multiplă, şocul septic sau cu unele dereglări psihice (12).

Citokinele proinflamatorii (IL1, IL6, TNF) stimulează răspunsul imun din inflamaţie, producând dezechilibrele termice din faza preinflamatorie.

IL8 are rol kemotactic pentru neutrofile, iar TNF şi IL1 favorizează aderarea la endoteliul capilar a altor molecule proteice.

Citokinele antiinflamatorii (IL4, IL10, IL8, IL13) intervin în sinteza unui factor inhibitor (IF) ce blochează formarea citokinelor în LT.

IL8 favorizează migrarea neutrofilelor în focarul inflamator, iar dacă concentraţia sa este prea mare, infiltraţia neutrofilică în focar se reduce.

O parte din LT helper secretă interferon, IL2, TNF iar altele favorizează imunitatea umorală prin sinteza IL4 şi IL5 (5).

Citokinele hematopoietice (IL3, IL5) au rol inhibitor asupra măduvei hematoformatoare (5).

Evidenţierea citokinelor se realizează prin metoda imunoassays sau bioassays, prima folosind Ac specific pentru o anumită citokină, iar a doua, urmărind efectul biologic citokinic, cum ar fi proliferarea timocitelor de către IL1.

Inhibarea citokinelor, în unele boli autoimune sau infecţii în care concentraţia lor plasmatică creşte, se realizează prin administrarea anticorpilor monoclonali anticitokine, a anticorpilor antireceptor la citokine sau a antagoniştilor receptorilor la citokine (3).

Este cazul artritei reumatoide, a inflamaţiilor intestinale în care inhibarea formării citokinelor sau a receptorilor specifici ameliorează manifestările clinice (5).

Efectul citokinelor asupra axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal este recunoscut (2,10), observându-se că administrarea de IL1, IL6, TNF şi interferon creşte concentraţia plasmatică de CRF, ACTH şi corticosteroizi

Citokinele intervin şi în modularea axului hipotalamo - hipofizo - gonadal ca şi a celui hipotalamo-hipofizo- tiroidian, stimulând sau inhibând secreţiile hormonale respective, încât injectarea I.C.V. a IL1 la animalul de experienţă inhibă secreţia de LH (5,14).

Creşterea concentraţiei plasmatice a citokinelor la femeie inhibă secreţia de LH, putând explica tulburările de ovulaţie şi de formare a corpului galben secretor de progesteron (5,12,13) cu apariţia tabloului clinic specific.

Citokinele cresc răspunsul imun din inflamaţie, dar concentraţia mare de cortizol din plasmă, prin feed-back negativ, readuce răspunsul imun iniţiat de citokine.

S-ar putea ca în bolile autoimune, boala canceroasă sau în infecţii acest mecanism de feed-back să fie dereglat, ceea ce explică evoluţia acestor boli (5, 7).

Cercetările ultimului deceniu atrag atenţia asupra implicării citokinelor în apariţia unor dereglări psihice (4, 5).

Prezenţa barierei hemato-encefalice protejează creierul de invazia macrocitară şi leucocitară întâlnită în răspunsul "clasic" imun, la care se adaugă lipsa formaţiunilor limfoide ce captează antigenele.

Factorii agresori externi (traumatisme, microbi, virusuri) produc în creier edem, activarea microgliilor ("fagocite restante"), invazie locală a celulelor imune circulante şi producere de citokine(5,16).

În condiţii fiziologice citokinele nu trec bariera hemato-encefalică.

Ajung, totuşi, în creier prin zonele lipsite de această barieră (transport pasiv periventricular) sau cu ajutorul unor cărăuşi specifici traversând bariera hemato-encefalică.

Stimulând formarea prostaglandinelor şi a monoxidului de azot de către celulele endoteliale ale vaselor cerebrale, cu rol permeabilizant, citokinele din sânge pot ajunge în ţesutul cerebral (5).

Astrocitele şi microgliile sunt capabile să sintetizeze citokine proprii creierului (5, 8), iar în condiţii extreme această sinteză are loc şi în neuroni.

S-a evidenţiat la om IL1 în hipocamp şi în hipotalamus (nucleul paraventricular şi nucleul arcuat) (5) ca şi TNF sau alte citokine.

S-au descris receptori pentru citokine în ţesutul cerebral, în special pentru interferonul α, β, γ ,pentru IL1 α şi β, TNF α şi β şi pentru celelalte interleukine.

Injectarea intracerebroventriculară de IL1β la şobolani induce scăderea activităţii limfocitelor (NK), cu apariţia IL6 în sângele trunchiului cerebral (5, 7).

Prin injectarea IL1 direct în creier s-a stimulat astrogeneza şi vascularizaţia de neoformare.

IL1 formată în creierul uman, ca răspuns la diverşii agenţi infecţioşi sau de altă natură, stimulează sinteza altor citokine (TNF α, IL6) la nivelul astrocitelor sau microgliilor (5, 8).

Acţiunea diverşilor agenţi externi (traumatisme, infecţii) asupra organismului induce un răspuns local (celular sau molecular) sau un răspuns general, cu apariţia unui comportament de adaptare, de menţinere a homeostaziei.

"Comportamentul de boală" se manifestă prin hipersomnie, inapetenţă, scăderea libidoului - produs prin intervenţia citokinelor, comportament adaptativ al organismului, cu scopul de a rezista şi de a se vindeca.

Proteinele microbiene stimulează formarea în creier a IL1 ce va interacţiona cu neurohormonii şi neurotransmiţătorii în vederea producerii activităţii somnogenice (5, 6).

Este cunoscut că în somnul profund în care EEG evidenţiază undele θ, nivelul plasmatic şi în LCR al IL1 este maxim (5, 6). TNF α şi interferonul au acelaşi efect somnogenic. Microinfuzia cronică intracerebroventriculară la şobolan de IL1 β produce scăderea ingestiei de alimente în cursul nopţii, efect mult redus sau anulat dacă s-a administrat concomitent un antagonist al receptorilor pentru IL1. Ingestia de apă nu a fost afectată.

TNFα şi IL8 au produs efecte mai reduse.

Administrarea citokinelor la om produce anorexie şi greaţă. Este cazul anorexiei nervoase în care s-a observat o sinteză crescută a citokinelor. (2)

La şobolanii supuşi şocului electric intermitent s-a observat *in vitro* scăderea formării IL2 şi a interferonului în limfocitele animalelor stresate, efecte reproduse şi la şobolanii suprarenalectomizaţi, dovadă că glucocorticoizii nu sunt implicaţi în acest proces (5, 11).

Menţinerea şobolanilor în cuşti închise (stres psihologic) induc creşterea în plasmă a IL6 iar în macrofagele alveolare izolate de la aceleaşi animale a crescut şi concentraţia IL1β şiTNF α fără să se modifice cea a IL6 (3, 14).

Aceste rezultate diferite arată că în eliberarea citokinelor are rol natura agentului stressant, ţesutul în care se dozează citokinele, stressul influenţând diferit tipurile de citokine.

La om s-au dozat citokinele plasmatice după diverse forme de stress cât şi receptorii specifici ai acestora.

La un lot de studenţi în medicină, după sesiunea de examene, s-a constatat scăderea în plasmă a interferonului α, creşterea IL2 şi IL10 şi scăderea receptorilor la IL2, IL1 α, IL8, ca şi la femeile stresate psihic, dovedind că stressul psihologic produce supresie imunitară (5, 7).

Rolul citokinelor în apariţia unor dezechilibre psihice la om interesează tot mai mult cercetarea ştiinţifică medicală de profil.

În depresia psihică creşte mult concentraţia plasmatică a IL1 şi IL6 ca şi a receptorilor la IL2 şi IL6 (5, 9, 17). Alţi cercetători raportează o reducere a secreţiei de IL1β, IL2, o creştere a compuşilor complementului şi a proteinei C reactive, a neutrofilelor - modificări întâlnite şi în inflamaţie (5, 15).

Schizofrenia - considerată o boală autoimună, ar fi produsă de apariţia în creier a citokinelor anormale, cu creşterea serică a IL6 şi a receptorilor la IL2 deşi alţi cercetători comunică o scădere în plasmă a IL2 sau a IL1 şi TNF (4, 5).

În forma acută a bolii Alzheimer creşte mult în ser şi LCR nivelul α_1 - antichemotripsinei (9) favorizând depunerea plăcilor de amiloid - proces în care intervin citokinele a căror concentraţie creşte în ser şi în extrasele de creier (IL1, IL6, TNF) (3)

În fiziopatologia bolii Alzheimer se discută un mecanism inflamator sau imun (3) cu participarea factorilor genetici şi de mediu. În diverse stadii de evoluţie a bolii apar dereglări în sinteza citokinelor din creier, cu apariţia distrucţiilor acestuia ca şi în stările de anxietate, obsesie. (5, 8)

Rezultatele acestor cercetări au dus la ideea utilizării citokinelor exogene în bolile în care sinteza lor este deficitară (infecţii, boala canceroasă, dezechilibre psihice) sau blocării lor în maladiile autoimune (rejetul transplantului) în care sinteza citokinică este crescută. (5)

Astfel se administrează citokine stimulatoare pentru măduva hematoformatoare în pancitopenie, iar în infecţiile cronice, hepatita C - se utilizează iterferonul α. De asemeni în ultimul timp TNF α, IL1 şi IL2 se utilizeză tot mai frecvent în tratamentul mielomului multiplu şi a cancerul de sân (5, 11).

Blocarea citokinelor (în artrita reumatoidă, inflamaţii intestinale) se realizează prin administrarea anticorpilor monoclonali anticitokine sau a anticorpilor antireceptori la citokine (5, 6, 11).

Tratamentul prelungit cu interferon, ca agent antiviral, antiproliferativ şi imunomodulator, poate produce tulburări psihice (iritabilitate, anxietate, simptome maniacale, confuzie, delir) explicând rolul de neurotransmiţător al citokinelor (2, 3, 4, 5).

IL2 şi limfokina ce activează LT killer utilizate în metastaze pot produce tulburări cognitive şi de comportament (4, 10).

TNF α în exces produce oboseală fizică, anorexie, greaţă, cefalee (5, 8).

Inhibitorii citokinici, utilizaţi în ultimii ani, nu produc manifestări neuropsihice.

În tratamentul sindroamelor psihice cu clorpromazină sau alte neuroleptice produse prin dereglări ale sintezei neurotransmiţătorilor, în care citokinele au un rol sigur, s-a observat inhibarea producerii IL2, a TNF şi interferonului la nivel limfocitar rezultate obţinute pe animale (4, 5).

La om, neurolepticele au crescut receptorii pentru IL2 şi i-au redus pe cei pentru IL6, la pacienţii cu sindrom depresiv raportându-se o creştere a IL1β şi IL3 după tratamentul cu clomipramine (5).

Dacă citokinele au fost cunoscute ca mesageri biochimici între celulele sistemului imun, cercetări recente atrag atenţia asupra rolului, nu numai de imunomodulatori, ci şi de neuromodulatori al citokinelor, proteine de legătură între celulele creierului şi celulele imunităţii.

Implicarea citokinelor în fiziopatologia diverselor sindroame clinice, impune cunoaşterea rolului lor biologic în vederea utilizării corecte în tratamentul acestora.

BIBLIOGRAFIE

1. Breder C.D., Dinarello C.A., Saper C.B., Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypotalamus, *Science*, 1988, 240, 321-324.
2. Bessler H., Karp L., Notti I., Apter A., Tynus S., Djaldetti M., Weizman R., Cytokine production in anorexia nervosa, *Clin Neuropharmacol*, 1933, 16, 237-243.
3. Bauer J., Gauter U., Strauss S., Stadtmuller G., Frommberger U., Bauer H., Volk B., Berger M, The participation of the interleukin-6 in the pathogenesis of Alzheimer's disease, *Res Immunol*, 1992, 143, 650-657.
4. Ganguli R., Young Z., Shurin G., Chengappa K.N., Brar J.S., Gubbi A.V., Rabin B.S., Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness, *Psychiatr Res*, 1994, 51, 1-10.
5. Kronfol Z., Singh V.J., Zhang Q., Plasma cytokines acute phase proteins and cortisol in major depression, *Biol Psychiatr*, 1995, 37 (suppl), 609A.
6. Krueger J.M., Majde J.A., Microbial products and cytokines in sleep and fever regulation, *CRC Crit Rev Immunol*, 1994, 14, 355 -379.
7. Kyecolt-Glaser J.K., Marucha P.T., Malarkey W.B., Mercado A.M., Glaser R., Slowing of wound healing by psychological stress, *Lancet*, 1995, 346, 1194-1196.
8. Licinio L., Kling M., Hauser P., Cytokines and brain function: relevance of interferon-induced mood and cognitive changes, *Semiol Oncol*, 1998, 25, 30-38.
9. Maes M., Bosmans E., Meltzer H.Y., Scharpé S., Suy E., Interleukin-1b: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *Am J Pshychiatry*, 1993, 150, 1189-1193.
10. Matsubara E., Hirrai S., Amari M., Shoji M., Yamagichi H., Okomoto K., Ishiguro K., Harigaya Y., Wakabayashi K., Alpha-1 antichymotripsin as a possible biochemical marker for Alzheimer-type dementia, *Ann Neurol*, 1990, 28, 561-567.
11. Ransohoff R.M., Benveniste E.N. (eds), *Cytokines in the CNS*, Ed. CRC Press, Boca Raton, 1996.
12. Rivest S., Rivier C., Centrally injected interleukin-1b inhibits the hypotalamic LHRH secretion and circulating LH levels via prostaglandins in rats, *J Neuroendocrinol*, 1993, 5, 445-450.
13. Rivier C.,. Neuroendocrine effects of cytokines in the rat, *Rev Neurosci*, 1993, 4, 223-237.
14. Stalder A.K., Pagenstecher A., Yu N.C., Kincaid C., Chiang C.G., Hobbs M.W., Bloom F.E., Campbell I.L., Lipopolysaccharide-induced IL-12 expression in the central nervous system and cultured astrocytes and microglia, *J Immunol*, 1997, 159, 1344-1351.
15. Wilson A.G., di Giovine F.S., Duff G.W., Genetics of tumour necrosis factor alpha in autoimmune, infectious, and neoplastic diseases, *J Inflamm*, 1995, 45, 1-12.
16. Watkins L.R., Maier S.F., Goehler L.E., Cytokine-to-brain communication: a review and analysis of alternative mechanisms, *Life Sci*, 1995, 57, 1011-1026.
17. Weizman R., Laor N., Podliszewsky E., Notti I., Djaldetti M., Bessler H., Cytokine productio in major depressed patients before and after clomipramine treatment, *Biol Psychiatr*, 1994, 35, 42-47.

NOUTATE

CILOMILAST: UN INHIBITOR SELECTIV DE FOSFODIESTERAZĂ 4 UTIL ÎN TRATAMENTUL BPOC

Fosfodiesteraza 4 este principala enzimă implicată în metabolismul AMP-ciclic la nivelul celulelor inflamatorii şi musculare netede din căile aeriene. Cilomilast este un nou inhibitor selectiv de fosfodiesterază 4 care determină bronhodilataţie, efecte antiinflamatorii şi neuromodulatoare la nivelul căilor respiratorii. Efectele terapeutice au fost confirmate recent de un studiu dublu orb, controlat placebo, efectuat la 424 pacienţi cu BPOC, cu vârsta între 40-80 de ani, care prezentau dispnee şi obstrucţie aeriană fixă (îmbunătăţirea FEV1 cu mai puţin de 15% la 30 minute după inhalarea a 200µg salbutamol). Cilomilast în doză de 15 mg de două ori pe zi a îmbunătăţit semnificativ aspectul FEV1 după 6 săptămâni de tratament. Preparatul are în acelaşi timp efecte antiinflamatoare, imunomodulatoare şi neuromodulatoare. Starea inflamatorie din BPOC se caracterizează prin creşterea numărului de macrofage, neutrofile şi limfocite CD8 pozitive. Cilomilast poate reduce semnificativ influxul de eozinofile indus de leukotriena D4, scade producţia de factor de necroză tumorală şi atenuează neutrofilia pulmonară. Aceste calităţi îl recomandă ca pe un tratament promiţător în obstrucţia pulmonară cronică din BPOC. (Compton H., Gubb J., Cilomilast, a selective phosphodiesterase-4 inhibitor for treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Lancet*, 2001, 358, 265-269)

Corina Dima-Cozma

ROLURI FIZIOLOGICE ŞI PATOLOGICE ALE APOPTOZEI

Otilia-Mihaela Vasiliu[1], L.M. Goga[1], Carmen Elena Cotrutz[2], C. Cotrutz[1], C.R. Ionescu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
1 Facultatea de Medicină
2 Facultatea de Medicină Stomatologică
Disciplina de Biologie Celulară şi Moleculară

PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL ROLES OF APOPTOSIS (Abstract): An understanding of the cellular events leading to apoptosis is important for the design of new chemotherapeutic agents directed against the types of leukemias and lymphomas that are resistant to currently used chemotherapeutic protocols. Malignant cell proliferation and accumulation depend on an imbalance between the rate of cell production and the rate of cell death. Apoptosis has been demonstrated to be involved not only in the regulation of normal tissues but also in the development and control of tumour cells. The relationship between oncogenes, apoptosis and growth factors is very important in determining prognosis when analysing the potential benefits of different treatment regimens. **Key words**: APOPTOSIS, IMMUNE REACTION, IMMUNE PRIVILEGE, CELULAR CANCER.

REGLAREA PROCESELOR IMUNE

Apoptoza se întâlneşte în numeroase procese în viaţa mamiferelor. Sistemul Fas este prezent în mai multe ţesuturi, cel mai bine fiind reprezentat în timus, ficat, inimă şi rinichi (5). Pe de altă parte, FasL se exprimă cu precădere în limfocitele T activate şi celulele NK, deşi este de asemenea exprimat constitutiv în ţesuturi cunoscute sub denumirea de "situsuri imun--privilegiate", ca spre exemplu ochiul şi testicolul. Mutaţiile întâlnite la şoareci, de tipul lpr (lymphoproliferation) şi gld (generalized lymphoproliferative disease) sunt mutaţii recesive spontane (2). Şoarecii care prezintă mutaţii homozigote de tip lpr sau gld dezvoltă limfadenopatie şi splenomegalie prin acumulare de celule T CD4--CD8, şi la câteva rase de şoareci pot apare chiar boli autoimune. Analizele genetice şi moleculare ale mutanţilor lpr şi gld au arătat că aceştia prezintă mutaţii prin care au pierdut funcţiile Fas şi FasL (8, 9). Şoarecii care nu deţin sistemul Fas (Fas-null), au prezentat limfadenopatie şi splenomegalie, care sunt cu mult mai pronunţate decât la şoarecii care prezintă o mutaţie lpr incompletă. Mai mult decât atât, atunci când sistemul Fas a fost exprimat în limfocitele şoarecilor lpr ca transgenă, fenotipul limfoproliferativ a fost salvat, demonstrând că acest sistem are un rol important în moartea celulară programată a limfocitelor T (10). Limfocitele T, care sunt responsabile de îndepărtarea celulelor infectate viral şi celulelor cancerigene, mor în diferite stadii ale dezvoltării lor. Multe celule T imature sunt nefolositoare (rearanjare incorectă a receptorului T celular) sau potenţial periculoase (self-reactive) pentru organism. Mai bine de 95% din timocitele care migrează din timus sunt eliminate prin selecţie pozitivă şi negativă în timpul dezvoltării lor, iar ajunse în periferie, celulele T mature care recunosc antigenele self sunt de asemenea îndepărtate (deleţie clonală periferică). Când celulele T mature întâlnesc celulele ţintă, ele sunt activate în vederea proliferării, urmând a fi îndepărtate după ce îşi îndeplinesc misiunea, pentru a se evita acumularea lor. Celulele T mature de la şoarecii lpr sau gld nu mor după ce îşi termină activitatea, ci se acumulează în nodulii limfatici şi splina acestor şoareci. Când celulele T hibride sunt activate în prezenţa unor molecule Fas-neutralizatoare, acestea nu mor (6). Aceste rezultate indică faptul că sistemul Fas este implicat în activarea morţii celulare a limfocitelor T şi în reglarea reacţiilor imune (fig. 1). Şi deleţia clonală periferică ar putea fi mediată de sistemul Fas, deoarece pentru a putea fi îndepărtate, aceste celule sunt activate prin interacţii cu alte celule care exprimă antigene self. Cu toate acestea, deleţia clonală timică este aparent normală la şoarecii care şi-au pierdut funcţia sistemului Fas (lpr, gld, şoarecii Fas-null), timocitele exprimând acest sistem şi fiind reactive la apoptoza indusă de Fas. Aceste rezultate sugerează că sistemul Fas nu ar fi implicat în procesul de deleţie din timus, deşi nu se poate exclude posibilitatea ca acest proces să fie declanşat prin mecanisme redundante.

În plus, şoarecii deficitari în privinţa sistemului Fas, prezintă un număr mai mare de celule B şi au nivele ridicate de imunoglobuline din clase variate care includ şi anticorpi anti-ssADN şi anti-dsADN, sugerând o implicare a sistemului Fas şi în deleţia limfocitelor B activate sau autoreactive (2). De fapt, imunizarea şoarecilor prin folosirea antigenelor induce rapid expresia sistemului Fas în centrii germinali. S-a observat că prin activarea celulelor B native prin CD40, acestea devin sensibile la apoptoza Fas-mediată, pe când costimularea lor folosind CD40 şi un receptor imunoglobulinic le face rezistente.

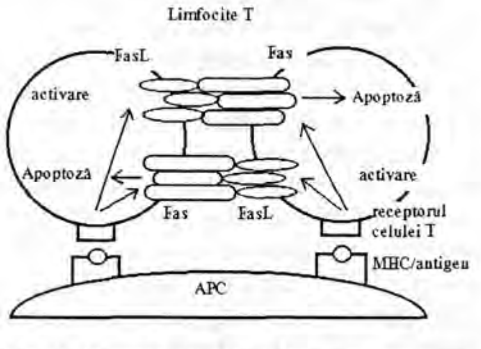


Fig. 1. Moartea celulară indusă prin activarea celulelor T. Limfocitele T mature sunt activate în urma interacţiei cu antigenul prezentat de celulă. Celula T activată exprimă FasL care se leagă de Fas exprimat de o altă celulă T activată, inducând apoptoza.

Au fost identificaţi copii care poartă un defect al genei răspunzătoare de sinteza Fas, mulţi dintre aceştia prezentând o mutaţie heterozigotă la nivelul acestei gene (3, 7). Proteinele Fas afectate se pare că lucrează într-o manieră dominant-negativă şi celulele T nu mor după activare. Pacienţii prezintă fenotipuri (ALPS, autoimmune lymphoproliferative syndrome) care sunt similare cu cele ale şoarecilor lpr, inclusiv limfadenopatie, splenomegalie şi hipergamaglobulinemie. Câţiva pacienţi prezintă boli autoimune cum ar fi anemia hemolitică, trombocitopenie şi neutropenie, prin producere de autoanticorpi împotriva eritrocitelor şi celulelor plachetare. Pe de altă parte, părinţii pacienţilor, care poartă şi ei mutaţii heterozigote ale genei Fas, nu prezintă un fenotip anormal, sugerând că pacienţii poartă mutaţiile la nivelul unor gene complementare.

EFECTORI AI MORŢII CELULARE DECLANŞATE DE LIMFOCITELE T CITOTOXICE ŞI CELULELE NK

Limfocitele T citotoxice (CTL) recunosc şi ucid celulele infectate de virusuri sau bacterii, în timp ce celulele NK (natural killer) ucid celulele cancerigene. CTL tipice sunt celulele T CD8+, dar şi celulele T CD4+ tip Th1 pot de asemenea să prezinte citotoxicitate. Modul în care celulele CTL şi celulele NK ucid celulele ţintă a fost în discuţie mult timp, deoarece un mecanism bine-cunoscut bazat pe perforine/granzime nu a putut explica toate tipurile de ucideri CTL. Identificarea FasL ca moleculă citotoxică exprimată de celulele T activate a rezolvat această problemă. Studii pe şoareci deficienţi în perforine/granzyme sau FasL au indicat că sistemele perforine/granzyme şi FasL sunt căile majore pentru citotoxicitatea mediată de CTL (6). Activarea CTL prin interacţiunea receptorului celulei T cu antigene virale induce expresia genei răspunzătoare de sinteza FasL. FasL exprimat la suprafaţa efectorului celular se leagă de Fas la nivelul celulei ţintă şi cauzează apoptoza prin activarea factorilor caspase (fig. 2).

O activare similară a CTL prin intermediul unui receptor celular T ar elibera perforinele şi granzymele care erau stocate în granule. Se consideră că perforinele realizează pori în membrana plasmatică a celulelor ţintă, prin care pătrund granzimele. Una din granzyme (granzyme B) activează mai mulţi membri ai familiei caspase prin proteoliză. Astfel, deşi perforinele/granzime şi FasL pot declanşa programul morţii celulare pe căi diferite, procesele care induc apoptoza sunt similare în ambele cazuri. Celulele T CD8+ şi celulele NK folosesc ambele căi, perforine/granzyme şi FasL/Fas, pe când celulele T CD4 tip Th1 preferă să folosească sistemul FasL.

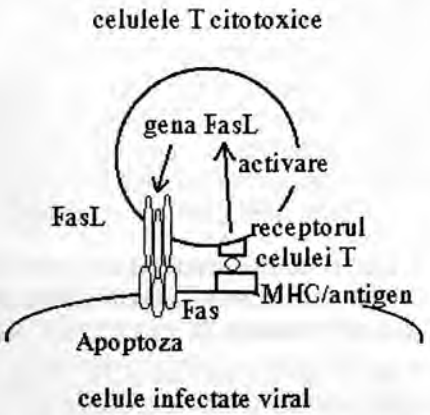


Fig. 2. Distrugerea ţintelor celulare prin intermediul CTL. Celulele infectate viral prezintă antigenul viral ca un complex MHC-antigen. Celulele T citotoxice, după recunoaşterea antigenului, se activează şi exprimă FasL. FasL se cuplează cu Fas de la nivelul ţintei celulare şi declanşează apoptoza.

APOPTOZA ŞI PRIVILEGIUL IMUN

Reacţiile imune şi răspunsurile inflamatorii asociate pot produce perturbări nespecifice în ţesuturile învecinate. Deşi cele mai multe organe pot tolera aceste agresiuni, câteva, cum ar fi ochiul şi testicolul, nu permit astfel de agresiuni, aceste organe având un mecanism de protecţie împotriva reacţiilor imune nedorite şi periculoase. Ele au fost numite “situsuri imun-privilegiate” şi sunt capabile să suporte transplanturi de ţesuturi alogenice şi xenogenice. Iniţial s-a crezut că privilegiul imun este menţinut prin imposibilitatea celulelor activate de a pătrunde în aceste organe, însă a fost descoperit un alt mecanism (1, 4). Astfel, deşi celulele inflamatorii activate pot intra în aceste organe, ele sunt imediat distruse prin intermediul sistemului FasL (fig. 3).

S-a demonstrat că FasL funcţionează la nivelul epiteliului corneean şi endoteliului, irisului şi celulelor ciliare ale ochiului, ca şi în celulele Sertoli ale testicolului. Când ochii şoarecilor de tip “sălbatic” au fost infectaţi cu virus herpes simplex (HSV-1), au fost găsite foarte puţine celule inflamatorii la nivelul retinei, în timp ce o inflamaţie masivă a fost observată în retina şoarecilor gld care au un defect de sinteză a FasL. În plus, probe având FasL funcţional au fost acceptate când au fost transplantate sub capsula renală a animalelor alogene, pe când testiculi grefaţi de la şoareci gld au fost rejectaţi. Aceste descoperiri indică faptul că FasL este răspunzător cel puţin de o parte a naturii privilegiului imun al ochiului şi testicolului şi sugerează o aplicaţie a sistemului FasL ca agent imunosupresiv la nivelul ţintelor celulare efectoare activate în transplanturi. S-a descoperit şi faptul că anumite celule tumorale au devenit rezistente la apoptoza declanşată de sistemul Fas şi exprimă constitutiv FasL care contraatacă celulele NK şi CTL prin legarea Fas la nivelul suprafeţei lor pentru a produce apoptoza acestora. Acest mecanism poate să explice rezistenţa celulelor tumorale la atacurile sistemului imun.

APOPTOZA ŞI CANCERUL

Proliferarea şi acumularea celulelor maligne depind de dezechilibrul dintre diviziunea celulară şi moartea celulară, demonstrând că apoptoza este importantă în dezvoltarea cancerelor. Apoptoza apare în timpul dezvoltării mai multor clase de tumori incurabile, cum ar fi carcinoamele bazo-celulare, leucemia limfoblastică acută a copilului, etc. Îndepărtarea celulelor prin apoptoză poate explica de ce unele tumori, cum ar fi carcinoamele bazo-celulare, se dezvoltă mult mai repede decât ne-am aştepta, raportat la numărul de celule tumorale active care se divid. Inhibiţia apoptozei contribuie la dezvoltarea limfoamelor foliculare, una din cele mai comune forme de limfom non-Hodgkinian (NHL). Această stare se asociază în general cu translocări la nivelul cromozomilor 14 şi 18, care declanşează expresia anormală a genei bcl-2, care determină scăderea ratei supravieţuirii şi împiedică apariţia unui răspuns terapeutic bun. Gena răspunzătoare de sinteza bcl-2 este implicată şi în transformarea unor cancere cu un grad mic de agresivitate în forme cu mult mai agresive, deoarece acumularea de celule creşte probabilitatea dezvoltării altor oncogene. Astfel, niveluri ridicate ale expresiei bcl-2 de către celulele tumorale pot indica un grad scăzut de supravieţuire. Alte cancere celulare exprimă niveluri ridicate de FasL, care distruge orice celulă T citotoxică (CTL) care încearcă să le îndepărteze. Cancerele de plămân şi de colon secretă niveluri ridicate ale unei molecule solubile care leagă FasL, acesta nemaiputând să lege Fas, împiedicând astfel uciderea celulelor cancerigene de către CTL.

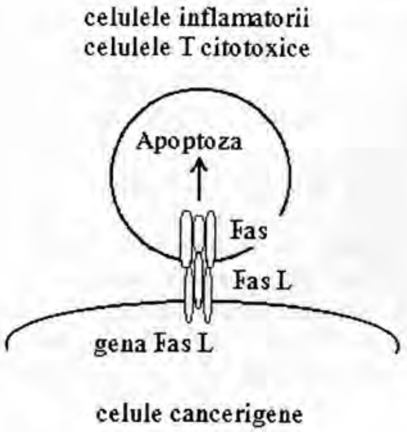


Fig.3. Distrugerea celulelor inflamatorii la nivelul situsurilor imun-privilegiate şi distrugerea CTL de către celulele tumorale. Celulele stromale din situsurile imun-privilegiate şi câteva celule tumorale exprimă FasL. Când celulele T activate sau neutrofilele intră în situsurile imun privilegiate, FasL leagă Fas de pe aceste celule şi le distruge pentru a preveni inflamaţia. În mod similar, când CTL sau celulele NK se apropie de celulele tumorale, acestea contraatacă pentru a scăpa de distrucţia imună.

Diverse virusuri care determină apariţia mai multor tipuri de cancer, folosesc anumite subterfugii pentru a preveni apoptoza celulelor pe care le-au transformat. Două virusuri papilloma umane (HPV) sunt implicate în producerea cancerului cervical. Unul dintre acestea produce o proteină (E6) care leagă şi inactivează promotorul apoptozei, p53. Virusul Epstein-Barr (EBV), cauza mononucleozei şi o cauză a limfoamelor Burkitt, produce o proteină similară cu Bcl-2 şi o altă proteină care determină creşterea producţiei celulare de Bcl-2, astfel celula infectată viral devenind mult mai rezistentă la apoptoză.

APOPTOZA ŞI SIDA

Particularitatea în SIDA constă în declinul numărului de celule T CD4+ (normal în jur de 1000/mL de sânge), celulele T CD4+ fiind responsabile, direct sau indirect, de toate răspunsurile imune. Când numărul lor scade sub 200/mL, pacientul nu este capabil să prezinte un răspuns imun corespunzător şi astfel încep să apară numeroase infecţii la care organismul acestuia nu poate reacţiona.

Virusul HIV invadează celulele T CD4+ prin legare la suprafaţa moleculelor CD4. Această legare este mediată de gp120, o glicoproteină de suprafaţă, codată de gena virală env. Totuşi, nu aceasta ar fi principala cauză. Mai puţin de 1 la 100000 de celule T CD4+ din sângele pacienţilor cu SIDA sunt infectate de virusul HIV. Se pare că celulele CD4+ neinfectate ar muri datorită apoptozei, mecanismul nefiind însă prea clar. Există câteva posibilităţi, una dintre ele fiind următoarea: gp120 este o proteină membranară care intră în sânge şi limfă în formă solubilă, legându-se de moleculele CD4 la nivelul celulelor T neinfectate. Această cuplare cu celula T prin intermediul CD4 conduce la creşterea expresiei de Fas. Dacă aceste celule întâlnesc celule care exprimă FasL (macrofage sau celule T citotoxice) sau dacă încep să exprime chiar ele FasL, atunci se vor distruge prin apoptoză.

APOPTOZA ŞI SENESCENŢA LA NIVEL CELULAR

În cursul îmbătrânirii se observă o diminuare a numărului de celule din majoritatea organelor, considerându-se că apoptoza ar putea fi cauza acestei diminuări a masei celulare. Declanşarea apoptozei în celulele senescente se datorează carenţei factorilor de creştere, anomaliilor transmiterii semnalelor inter- şi intracelulare şi modificării ciclului celular. Apoptoza intervine probabil în eliminarea celulelor senescente alterate iar perturbarea ei poate antrena eliminarea celulelor sănătoase şi păstrarea celulelor anormale.

Privarea de factori de creştere şi/sau de supravieţuire reprezintă o posibilitate de inducţie a apoptozei: o celulă îşi poate activa programul de autodistrugere deoarece nu a primit semnalul de supravieţuire. Astfel se explică regresia rapidă prin apoptoză a hiperplaziilor experimentale din numeroase organe (rinichi, ficat, pancreas etc.). În cursul îmbătrânirii ar putea avea loc un fenomen analog de dereglare a mecanismelor homeostatice în vederea menţinerii numărului de celule din organism. Sinteza numeroşilor factori de creştere şi/sau de supravieţuire descreşte odată cu vârsta, ceea ce ar putea conduce la activarea mecanismelor apoptozei. Acest fenomen a fost evidenţiat în cursul îmbătrânirii în anumite organe: involuţia glandei mamare şi a uterului în timpul menopauzei este de natură apoptotică şi legată de privarea de hormoni steroizi sexuali; modificările cutaneo-mucoase sunt legate de deficitul de producere a estrogenilor şi au la bază activarea mecanismelor apoptozei; diminuarea sintezei de androgeni, odată cu vârsta, este în parte responsabilă de anumite atrofii organice, în special de topirea masei musculare la bărbatul în vârstă. Atrofia musculară şi cutanată observate în cursul senescenţei ar putea fi de origine apoptotică şi legate de diminuarea producerii factorilor de creştere şi de supravieţuire, cum ar fi hormonul de creştere şi factorul de creştere insulin-like-1 (IGF-1). Faptul că un tratament de 6 luni cu hormoni de creştere conduce la sporirea semnificativă a masei musculare, a grosimii epidermului şi a densităţii osoase vertebrale la persoanele cu vârsta de peste 60 de ani, cu deficit în IGF-1, pledează în favoarea originii apoptotice a atrofiei organice din senescenţă. Inducerea apoptozei de către scăderea factorilor de supravieţuire este un fenomen bine demonstrat în sistemul nervos, unde neuronii mor în absenţa factorului de creştere neuronal produs de celula-ţintă.

Moartea prin apoptoză poate surveni şi în cazul în care căile de semnalizare ce conduc la diviziune celulară sunt întrerupte sau perturbate. Astfel, protein-kinazele C au un rol important în opţiunea unei celule pentru proliferare sau moarte. Activarea PKC inhibă apoptoza în timp ce inhibitorii PKC au efect invers. Tirozinkinazele sunt implicate în procesul apoptotic iar disfuncţia lor poate provoca oprirea ciclului celular şi moartea prin apoptoză. În cursul îmbătrânirii, activarea tirozinkinazelor legate la receptori membranari diminuă, conducând la o alterare a transmiterii semnalului proliferativ.

Trecând de ontogeneză, un organism multicelular trebuie să realizeze echilibrul între proliferare şi moarte celulară, dacă doreşte menţinerea unei talii constante. Nu este de mirare că aceleaşi gene sunt implicate atât în controlul ciclului celular cât şi al apoptozei. În cursul îmbătrânirii, este posibil ca modificarea expresiei genelor ce controlează mecanismele proliferării să deplaseze echilibrul proliferare-moarte în favoarea apoptozei. De exemplu, p53 este un reglator al ciclului celular, dar în anumite condiţii poate provoca apoptoza. Expresia sa este indusă în special de evenimente susceptibile să altereze ADN-ul, dar în anumite cazuri şi de privarea de factori de creştere.

CONCLUZII

Atâta timp cât factorii morţii celulare sunt exprimaţi corespunzător, ei vor fi folositori în menţinerea homeostaziei. Totuşi, dacă sistemul funcţionează la parametri necorespunzători, va avea efecte distructive. Pierderea funcţiei cauzează hiperplazie celulară, ca în cazul limfoproliferării. Limfocitele acumulate la pacienţii purtători de mutaţii heterozigote la nivelul genei răspunzătoare de sinteza Fas nu sunt tumorigene. Supravieţuirea anormală a limfocitelor poate determina celulele să acumuleze mutaţii care să conducă la malignizare. Genele care sintetizează factorii morţii şi receptorii acestora (ex. FasL şi Fas) pot să fie considerate ca gene supresoare de tumori. Pe de altă parte, când sistemul este suprafuncţional, el poate cauza distrugeri celulare şi poate omorî animalele. Când anticorpi agonişti anti-Fas sau FasL recombinat au fost injectaţi la şoareci pentru a activa sistemul Fas in vivo, şoarecii au decedat rapid prin afectarea ficatului, prezentând simptome similare cu hepatita fulminantă umană. Aceasta se ştie că este produsă prin activarea anormală a celulelor T şi transformarea hepatocitelor datorită virusurilor hepatitice B sau C, care determină supra-expresia Fas. Aceste rezultate sugerează că în circumstanţe normale, CTL, recunoscând antigenele virale exprimate la suprafaţa celulară a hepatocitelor infectate, este activat prin intermediul receptorilor celulelor T şi distruge hepatocitul pe calea Fas/FasL. Dacă acest proces de distrugere funcţionează corect, beneficiază întregul organism, însă atunci când sistemul este exagerat, poate conduce la hepatită fulminantă.

S-a demonstrat că apoptoza este implicată nu numai în controlul dezvoltării tisulare normale, dar şi în controlul celulelor tumorale. Cunoaşterea mecanismelor apoptozei la nivelul celulelor tumorale este foarte importantă, deoarece poate conduce la o mai bună înţelegere a rezistenţei tumorale la tratamentele chimio- şi radioterapice şi poate deschide noi perspective în ceea ce priveşte agenţii terapeutici.

BIBLIOGRAFIE

1. Bellgrau D., Gold D., Selawry H. et al., A role for CD95 ligand in preventing graft rejection. *Nature* , 1995, 377, 630-632.

2. Cohen P.L. and Eisenberg R.A., Lpr and gld : single gene models of systemic autoimmunity and lymphoproliferative disease, *Ann Rev Immunol*, 1991, 9, 243-269.
3. Fisher G.H., Rosenberg F.J., Straus S.E. et al., Dominant interfering Fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome, *Cell*, 1995, 81, 935-946.
4. Griffith T.S., Brunner T., Fletcher S.M. et al., Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege, *Science*, 1995, 270, 1189-1192.
5. Jacobson M.D., Weil M., Raff M.C., Programmed cell death in animal development, *Cell*, 1997, 88, 347-354.
6. Nagata S., Golstein P., The Fas death factor, *Science*, 1995, 267, 1449-1456.
7. Rieux-Laucat F., Le Deist F., Hivroz C. et al., Mutations in Fas associated with human lymphoproliferative syndrome and autoimmunity, *Science*, 1995, 268, 1347-1349.
8. Takahashi T., Tanaka M., Brannan C.I. et al., Generalized lymphoproliferative disease in mice, caused by a point mutation in the Fas ligand, *Cell*, 1994, 76, 969-976.
9. Watanabe-Fukunaga R., Brannan C.I. et al., Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis, *Nature*, 1992, 356, 314-317.
10. Wu J., Zhou T., Zhang J., He J. et al., Correction of accelerated autoimmune disease by early replacement of the mutated lpr gene with the normal Fas apoptosis gene in the T cells of transgenic MRL-lpr/lpr mice, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91, 2344-2348.

NOUTATE

RECEPTORUL DE ENDOTELINA TIP A IN CARDIOPATIA DILATATIVA

Insuficienţa cronică a funcţiei ventriculare stângi activează variate mecanisme homeostatice. Cele mai multe dintre ele sunt vasoconstrictoare, inotrop şi cronotrop pozitive, menţinând un debit cardiac şi o perfuzie adecvate.În ultimi ani, endoteliul a fost recunoscut şi cu proprietăţi vasoactive în special prin endotelina 1 (ET1). ET1 este unul din cei mai puternici vasoconstrictori cunoscuţi. În plus ET1 este şi un puternic factor de creştere. Efectele ET1 sunt mediate de doi receptori distincţi : ETA care mediază proprietăţile vasoconstrictoare şi ETB care modulează efectele de creştere şi prin eliberarea de oxid nitric modulează efectele vasoconstrictoare ale ET1. Numeroase studii arată că nivelele de ET1 joacă un rol important în apariţia insuficienţei cardiace, nivele legate de tonusul vascular pulmonar şi hipertensiunea pulmonară.Dacă ET1 endogen are un efect inotrop pozitiv în miocardul normal, la bolnavii cu cardiomiopatie dilatativă are un puternic efect inotrop negativ. Nivelele plasmatice ale ET1 se corelează invers cu capacitatea de efort, sugerând un rol în reducerea perfuziei periferice caracteriscice insuficienţei cardiace. De reţinut că nivelele crescute de ET1 şi de big ET1 sunt un puternic şi independent factor de risc pentru supravieţuirea bolnavilor cu insuficienţă cardiacă. Blocarea efectelor ET1 prin antagonişti de receptori de ET1 realizează o creştere a supravieţuirii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Recent s-a arătat că polimorfismul genei receptorului ETA prin exonul 8 (+1363 C/T) a fost asociat cu cardiomiopatia dilatativă non ischemică. De asemenea polimorfismul exonului 6 al receprorului ETA este considerat un marker important de supravieţuire la pacienţi cu cardiomiopatie dilatativă nonischemică. Cercetările viitoare vor trebui să cofirme dacă variantele genetice ale receptorului ETA influenţează supravieţuirea la bolnavii cu insufienţă cardiacă. (Kiowski W., The endotelin-type-A receptor in dilated cardiomyopathy : anather key player ?, *Eur Heart J*, 2001, 22, 1849-1851)

F. Mitu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ : IMPLICAŢII ÎN PATOLOGIE, POSIBILITĂŢI TERAPEUTICE, PERSPECTIVE

Simona Daniela Ionescu, V. Şandru, Alina Burdujan, Svetlana Tovarniţchi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Medicală Cardiologică "I.Enescu"

THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM : IMPLICATIONS, PATHOLOGY, THERAPEUTIC POSIBILITIES, PERSPECTIVES (Abstract) : The renin-angiotensin system is initiate by numerous pathological situations which release the renal ischemia : heart failure, arterial hypertension, renal pathology with or without diabetes mellitus. Therapeutic possibilities in renin-angiotensin system control are offered by angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II type-1 receptors antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors and neutral endopeptidase inhibitors and angiotensin II type 2 receptors agonists. **Key words** : RENIN ANGIOTENSIN SYSTEM, THERAPEUTICS.

Numeroase procese patologice cardiovasculare sau renale determină ischemia renală care iniţiază un lanţ de evenimente cu rol de restabilire rapidă a echilibrului hemodinamic. Persistenţa cauzei ischemiei renale determină persistenţa modificărilor de reajustare hemodinamică, cu consecinţe ample asupra organismului, care va suferi modificări biochimice şi anatomopatologice, ele însele cauză a agravării patologiei iniţiale sau a unor noi manifestări patologice. Modificările pe termen scurt sau lung determinate de ischemia renală cât şi posibilităţile de intervenţie terapeutică utilă ar putea fi imaginate mai bine studiind desfăşurarea acestora (3,9,11,18), pe baza schemei prezentate în fig. 1.

După cum se poate observa, mecanismele de restabilire a parametrilor hemodinamici optimi, declanşate de ischemia renală, sunt autolimitate prin derularea concomitentă a unor mecanisme opuse, dar a căror eficienţă pe termen lung scade prin modificările anatomopatologice de tip arterosclerotic suplimentate de angiotensina II prin receptorii tisulari de tip 1. Tipurile de patologie, în care fiziopatologia dominantă este de tip ischemic renal, sunt numeroase.

Insuficienţa cardiacă, atât cea de tip sistolic, indiferent de etiologie, cât şi cea de tip diastolic, determină scăderea debitului cardiac, ceea ce iniţiază ischemia renală şi stimularea simpatică suplimentară. Hipertensiunea arterială, în evoluţie, degradează funcţia renală prin leziuni vasculare arterosclerotice de la arterele renale până la capilarele glomerulare, agravându-şi evoluţia prin derularea ischemiei renale. Patologia renală de diverse cauze, cu sau fără context etiologic sau evolutiv diabetic, poate să determine ischemie renală şi atunci se vor adăuga în timp consecinţele acesteia. Având în vedere multitudinea variantelor patologice care evoluează cu mecanism ischemic renal, interesul asupra posibilităţilor de control terapeutic este deosebit. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sunt utilizaţi de suficient timp astfel încât să se poată face afirmaţii asupra eficienţei şi asupra altor efecte constatate. Preparatele din toate clasele de IECA, au pe lângă beneficiul blocării sistemului renină-angiotensină

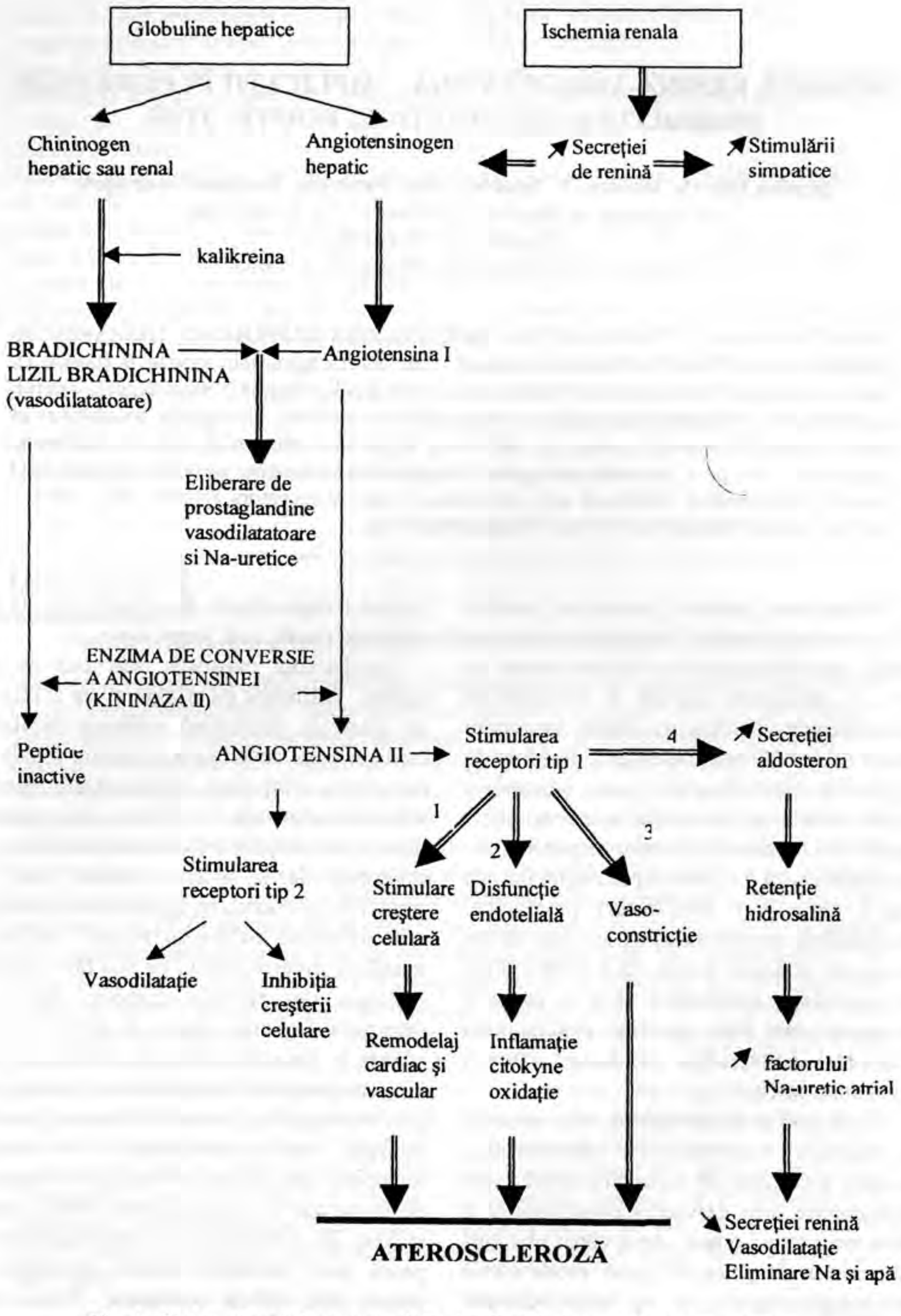

Globuline hepatice
Ischemia renala
Chininogen hepatic sau renal
Angiotensinogen hepatic
↗ Secreţiei de renină
↗ Stimulării simpatice
kalikreina
BRADICHININA
LIZIL BRADICHININA
(vasodilatatoare)
Angiotensina I
Eliberare de prostaglandine vasodilatatoare si Na-uretice
ENZIMA DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI (KININAZA II)
Peptide inactive
ANGIOTENSINA II
Stimularea receptori tip 1
4
↗ Secreţiei aldosteron
1
2
3
Stimularea receptori tip 2
Stimulare creştere celulară
Disfuncţie endotelială
Vaso-constricţie
Retenţie hidrosalină
Vasodilataţie
Inhibiţia creşterii celulare
Remodelaj cardiac şi vascular
Inflamaţie citokyne oxidaţie
↗ factorului Na-uretic atrial
ATEROSCLEROZĂ
↘ Secreţiei renină
Vasodilataţie
Eliminare Na şi apă

Fig. 1. Sistemul renină angiotensină ; implicaţii şi corelaţii fiziopatologice

(SRA) şi beneficiul inhibiţiei distrucţiei chininelor vasodilatatoare (14), dar asocierea lor cu aspirina, antiagregant plachetar cu largă utilizare în acelaşi tip de patologie, ar putea să le atenueze efectele prin blocarea ciclooxigenazei şi inhibiţia producţiei de prostaglandine vasodilatatoare (13, 17). Prostaglandinele vasodilatatoare endogene sunt importante în contracararea statusului vasoconstrictor periferic al insuficienţelor cardiace (7, 17). Beneficiul utilizării IECA rezultă şi din scăderea producţiei de angiotensină II cu scăderea stimulării receptorilor tip 1 ai acesteia şi limitarea secundară a efectelor tardive de remodelare cardiovasculară şi suplimentar a aterogenezei, deşi trebuie avut în vedere faptul că există posibilitatea producţiei de Angiotensină II pe cale alternă (5), ceea ce limitează în mod imprevizibil efectele medicamentaţiei. Studiile asupra angiotensinei II au arătat (16) că aceasta poate fi produsă de anumite cancere, care conţin renină, poate determina efecte paracrine prin existenţa unor tumori cu receptori specifici, stimulează neovascularizaţia, esenţială pentru creşterea tumorilor şi se comportă ca un factor de creştere celulară chiar în absenţa vascularizaţiei.

Aceste observaţii, cumulate cu studiile asupra beneficiilor IECA în patologia umană şi experimentele *in vitro* şi *in vivo* asupra creşterii celulelor canceroase, au permis formularea unei concluzii importante : utilizarea acestui tip de medicamente scade riscul apariţiei cancerului şi al evoluţiei cancerelor cu înaltă malignitate (8, 16).

IECA constituie o clasă terapeutică cu înalt nivel de probă a beneficiului în orice stadiu de insuficienţă cardiacă, cu atât mai evident cu cât fracţia de ejecţie este mai scăzută (7). Disfuncţiile ventriculare sistolice, indiferent de etiologie, deşi cele mai frecvente sunt ischemice, beneficiază de îmbunătăţirea prognosticului şi scăderea riscului de infarct miocardic cu 25% (1). Disfuncţiile ventriculare diastolice cu maxim de beneficiu sunt cele determinate de hipertrofia ventriculară stângă, unde IECA determină şi regresia hipertrofiei cu ameliorarea umplerii ventriculare (1, 15).

Studiile pe nefropatii non-diabetice au arătat că IECA determină încetinirea progresiei spre insuficienţă renală cronică mult mai eficient decât alte antihipertensive, iar în sindroamele nefrotice (şi alte nefropatii proteinurice) determină diminuarea ratei de depreciere a filtrării glomerulare în paralel cu scăderea proteinuriei (12). Studiul HOPE (19) a obiectivat scăderea, sub ramipril, a mortalităţii cardiovasculare cu 17%, scăderea spitalizărilor pentru insuficienţa cardiacă cu 16%, scăderea riscului de infarct sau a accidentelor vasculare cerebrale cu 22%, scăderea necesităţii procedurilor de revascularizaţie miocardică sau angioplastie periferică cu 15% şi a riscului de apariţie a unui diabet zaharat cu 30%.

La pacienţii diabetici, ramiprilul a determinat scăderea riscului de accident cardiovascular, îmbunătăţirea funcţiei renale şi creşterea sensibilităţii la insulină. Singurul efect secundar raportat a fost tusea la 5% cazuri.

Efectele secundare ale IECA ar putea să constituie motivul limitării utilizării acestora. Existenţa unei insuficienţe renale nu justifică excluderea acestui tratament care este benefic prin scăderea presiunii intraglomerulare, ca urmare a efectului vasodilatator pe arteriola eferentă glomerulară. Această acţiune ar putea deveni primejdioasă numai prin scăderi inadecvate ale presiunii de filtrare intraglomerulară în condiţii de existenţă a stenozelor bilaterale de arteră renală, a insuficienţelor cardiace severe şi a unei hipovolemii necorectate (2, 13). Atenţie se impune la pacienţii la care IECA se asociază cu terapie diuretică ce determină scăderea fluxului sanguin renal, scăderea sodiului şi a volumelor depletive. Aceştia, indiferent de tipul diureticului utilizat, pot dezvolta insuficienţa renală acută reversibilă, în 2% cazuri, sau pot agrava disfuncţia renală preexistentă (13). Efectele secundare ale IECA pot fi determinate şi de kininele vasoactive (tuse, angioedem, hipotensiune modificări cutanate sau de preparatul chimic ca atare (6). În Marea Britanie au fost raportate 46% cazuri cu efecte secundare la IECA (13).

Teama de efectele secundare ale IECA cât şi necesitatea intervenţiei la alte nivele ale lanţului fizipatologic al ischemiei renale a determinat descoperirea şi introducerea în practica terapeutică a blocanţilor receptorilor 1 ai angiotensinei II. Aceşti blocanţi au efect favorabil în situaţiile în care angiotensina II contribuie la patogenia bolilor cardiovasculare şi în cele la care inflamaţia, disfuncţia endotelială, vasoconstricţia şi tromboza constituie mecanisme intervenţionale importante (13).

Antagoniştii receptorilor 1 ai AG II se clasifică după numărul de receptori ocupaţi în mod durabil şi timpul de legătură cu receptorul (18).

Astfel, losartanul realizează o legătură efemeră în timp ce candesartanul are cea mai lungă durată de legătură cu receptorul, iar irbesartanul şi un metabolit activ al losartanului realizează o stare intermediară.

Actual există studii pe losartan şi candesartan mai ales în insuficienţa cardiacă. Experimental (9), aceste preparate au determinat regresia anomaliilor structurale renale, cardiace şi vasculare observate în hipertensiunea arterială, la doze mai mici decât cele necesare normalizării tensiunii arteriale, deci prin efect protector independent de acţiunea valorilor tensionale (4, 9). Normalizarea modificărilor anatomopatologice, scăderea nivelului plasmatic şi miocardic a peptidului atrial natriuretic şi reversibilitatea disfuncţiei neuroefectorilor simpatici au fost similare în studiile comparative asupra IECA şi a blocanţilor receptorilor 1 ai AG II (4). Este important de remarcat faptul că blocarea specifică a receptorilor 1 ai AG II nu mai determină creşerea nivelului de chinine vasoactive (6), dar permite activarea receptorilor tip 2 ai AG II cu efecte benefice.

În insuficienţa cardiacă, blocarea receptorilor 1, permite ca renina şi angiotensinele să crească stimularea asupra receptorilor 2, care pot deveni importanţi terapeutic (14). Studiile RESOLVD, ELITE I şi ELITE II, nu au arătat diferenţe semnificative de beneficii între diverse preparate din grupa IECA faţă de cele din grupa antagoniştilor receptorilor 1 ai AG II (6), dar toleranţa a fost semnificativ mai bună pentru antagonişti. Experienţa dobândită în timp, recomandă ca primă opţiune terapeutică preparatele de IECA şi doar la cei cu intoleranţă sau contraindicaţii, tratamentul cu losartan va deveni primă intenţie. O opţiune terapeutică logică a fost considerată asocierea IECA cu blocanţii receptorilor 1 ai AG II. Terapia combinată păstrează şi beneficiul terapeutic al potenţării chininelor, determinat de IECA şi stimularea receptorilor 2 ai AG II (5), efecte deosebit de utile în insuficienţa cardiacă cronică.

Această asociere medicamentoasă este încă în curs de evaluare (9). De asemeni, în studiile de actualitate, a intrat omopatrilatul, reprezentantul unei noi viitoare clase terapeutice, care prezintă proprietăţi inhibitorii asupra enzimei de conversie a angiotensinei, dar şi de inhibiţie asupra endopeptidazei neutre. Ca urmare diminuă degradarea factorilor natriuretici, în special atrial şi se asociază efectul vasodilatator al acestora cu efectul antivasoconstrictor al inhibiţiei ECA (10).

Studiul utilizării comparative a 40 mg/zi omopatrilat în raport cu 20 mg/zi lisinopril, a arătat îmbunătăţirea similară a parametrilor cardiaci la pacienţii cu insuficienţă cardiacă dar mortalitatea a fost cu 30% mai scăzută la pacienţii sub tratament cu omopatrilat (6). Timpul urmează să stabilească

beneficiul potenţial şi în raport cu alte preparate IECA. De asemeni, o speranţă terapeutică pentru viitor este şi posibilitatea stimulării receptorilor 2 ai AG II, ca potenţial efect protector aditiv cardiovascular (10).

BIBLIOGRAFIE

1. Bounhoure J.P., Strategie thérapeutique et prise en charge de la dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique, *Cardiol pratique*, 2000, 516, 4-6.
2. Badid C., Fonction rénale et IEC, *Cardiol pratique*, 2000, 512, 11-12.
3. Bruckner I., Insuficienţa cardiacă, in: *Medicina Internă, Bolile cardiovasculare*, Ed. Medicală, Bucureşti, 2000, 149-201.
4. Bohm M., Zolk O., Flesch M., Schiffer F., Schnabel P., Stasch J.P., Knorr A., Effects of angiotensin II type 1 receptor blokade and angiotensin-converting enzyme inhibition on cardiac beta-adrenergic signal transduction, *Hypertension*, 1998, 31 (3), 747 - 754.
5. Carson P.E., Rationale for the use of combination angiotensin - converting enzyme inhibitor/ angiotensine II receptor blocker therapy in heart failure, *Am Heart J*, 2000, 140 (3), 361 - 366.
6. Dievart F., Les grands essais cliniques: ELITE II, *Réalités cardiologiques*, 1999, 151, , 25 - 30.
7. Dievart F., Le traitement de l'insuffisance cardiaque, *Réalités cardiologiques*, 1999, 151, 45 - 50.
8. Dievart F., Les IEC diminuentils le risque de cancer?, *Cardiol Pratique*, 2000, 521, 7-9.
9. Desmond J., Ruilope L., Blocage du récepteur AT_1 à l'angiotensine II: certitudes, probabilités et potentialités, *Cardiol Pratiques*, 1999, 501, 22-23.
10. Dievart F., Omopatrilate: retenez ce nome, *Cardiol pratique*, 1999, 501, 27.
11. Gherasim L., Dorobanţu M., Hipertensiunea arterială, in: *Medicina Internă, Bolile Cardiovasculare*, Ed. Medicală, Bucureşti, 2000, 770 - 895.
12. Kessler M., Est-on sur la voie de la rémission des maladies rénales chroniques grâces aux stratégies antiprotéinuriques?, *Cardioscopies*, 2000, 74, 38-39.
13. Knight L., Glynn. J., McIntyre M., Mogun H., Avorn J., Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD), *Am Heart J*, 1999, 138 (5), 849 - 855.
14. Liu Y., Yang X., Sharov V., Nass O., Sabbah H., Peterson E., Carretero O., Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure. Role of kinins and angiotensin II type 2 receptors, *J Clin Invest*, 1997, 99 (8), 1926-1935.
15. Mulder P., Devaux B., Richard V., Henry J., Wimart M., Thibout E., Mace B., Thuillez C., Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition in experimental chronic heart failure. Effects on survival, hemodynamics and cardiovascular remodeling, *Circulation*, 1995, (5), 1314-1319.
16. Pochmalicki G., Traitement antihypertenseur et cancer: ou sommes-nous?, *Réalités cardiologiques*, 1999, 145, 19-26.
17. Stys T., Lawson W., Smaldone G., Stys A., Does aspirin attenuate the beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure?, *Arch Intern Med*, 2000, 160 (10), 1409 - 1413.
18. Vauquelin G., Les recepteurs a l´angiotensine, *Cardiol Pratique*, 1999, 50, 1-4.
19. *** HOPE, Le ramipril permet d'éviter des déces prématurés et de diminuer la morbidité globale cardio-vasculaire; *Cardiol pratique*, 1999, 501, 20.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

THE ROLE OF HEAT SHOCK PROTEINS IN REPRODUCTION

Mihaela Grigore[1], Anca Indrei[2]
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T.Popa" Iaşi
School of Medicine
1 Department of Gynecology
School of Stomatological Medicine
2 Department of Anatomy

THE ROLE OF HEAT SHOCK PROTEINS IN REPRODUCTION (Abstract): Heat shock proteins (hsp) were first discovered in cells exposed to elevated temperature. They are preferentially expressed in response to an array of insults, including hypertermia, free oxygen radicals, heavy metals, inflammation and infection. In addition hsp are involved in several processes essential for cellular function under physiological conditions. Heat shock proteins are expressed during oogenesis and spermatogenesis. In the early stages of the pregnancy they are expressed both in embryo and maternal decidua. Antibodies to bacterial and human hsp are present at high titers in seram of many patients undergoing in vitro fertilization. Several studies provided evidence that immune sensitization to hsp is associated with unsuccessful embryo development and implantation failure in in-vitro-fertilization (IVF) patients. The presence or absence of hsp influences almost every aspect of reproduction. **Key words**: HEAT SHOCK PROTEINS, REPRODUCTION, INFERTILITY

Heat shock proteins (hsp) are highly conserved proteins present in organisms ranging from bacteria to man. Heat shock proteins were first discovered in cells exposed to elevated temperature (8).

Hsp have been identified as a critical component of a very complex conserved cellular defense mechanism to preserve cell survival under adverse environmental conditions like: hyperthermia, free oxygen radicals, heavy metals, ethanol, amino and acid analogues, inflammation and infection. Heat shock proteins enable cells to survive adverse environmental conditions by preventing protein denaturation.

In addition hsp are also involved in several processes essential for cellular function under physiological conditions. The physiological and pathological potential of hsp is enormous and has been studied widely over the last years. The presence or absence of hsp influences almost every aspect of reproduction (9).

HEAT SHOCK PROTEINS DURING OOGENESIS

HSP expression appears to play an important role during oogenesis in a number of species. It is interesting to speculate about the role of HSP during the ovulation process. Since the cardinal features of an inflammation reaction characterize ovulation, it is possible that HSP play a role in the ovulation process and the maintenance of the postovulatory metabolic activity and survival of the oocyte. However, no data are available for this period of reproduction.

HEAT SHOCK PROTEINS AND SPERMATOGENESIS

During spermatogenesis, three distinct phases can de differentiated: mitotic proliferation of spermatogonia, meiotic development of spermatocytes and postmeiotic development of spermatids and maturation of spermatozoon.

In infertile man, it has been demonstrated that the number of hsp60 expressing spermatogonia paralleled the loss of spermatogonic function. This observation suggest that a low level of hsp60 expression in spermatogonia might lead to an altered level of protection, which in turn could be involved in low spermatogonic efficiency (11).

HEAT SHOCK PROTEINS AND EMBRYO DEVELOPMENT

Heat shock proteins production is enhanced during *in vitro* embryo culture and they are among the first proteins produced by the zygote after fertilization. In the early stages of the pregnancy they are expressed both in embryo and maternal deciduas (8). The spontaneous expression of hsp as an essential part of embryo development is well documented and the presence or absence of hsp influences various aspects of reproduction in many species (11).

HEAT SHOCK PROTEINS AND INFERTILITY DUE TO *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* INFECTION

Hsp are immunodominant antigens of numerous microbial pathogens, e.g. *Chlamydia trachomatis* which have been recognized as the main cause of tubal infertility (4).

Many women have been sensitized during the course of a microbial infection. A prolonged and undetected infection with *Chlamydia trachomatis* could induce hydrosalpinx formation as well as the production of antibodies to hsp (1,7,10).

A chronic microbial infection, such as an asymptomatic *Chlamydia trachomatis* upper genital tract infection, results in prolonged exposure of the immune system to microbial 60kDA hsp (5). The hsp60 molecule has not changed much during evolution: the bacterial and human proteins share almost a 50% amino acid sequence homology. This may result in immunity to conserved hsp60 epitopes and subsequent autoimmunity to self hsp60(3,6,18).

Antibodies to bacterial and human hsp are present at high titers in sera of many patients undergoing *in vitro* fertilization (13).

Several studies provided evidence that immune sensitization to hsp is associated with unsuccessful embryo development and implantation failure in *in vitro* fertilization (IVF) patients.

Prior embryo transfer to the uterus, IVF embryo is grown *in vitro* in medium that contains the maternal serum. It was observed that there was an association between arrested embryo development *in vitro* and the presence in maternal serum of autoantibodies reactive with human hsp60. This strongly suggested that the hsp60 is expressed on the surface of the early embryo and might be a target for autoantibodies. In two studies circulating IgG antibodies to the human hsp60 were shown to be associated with a history of recurrent abortion. In contrast, circulating antibodies to *Chlamydia trachomatis* surface components were not associated with firs-trimester pregnancy failure (14,15,16).

In a mouse culture model, these antibodies impaired the mouse embryo development and the gross morphology resembled undergoing apoptosis. The TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated X-dUTP nick end labeling) staining pattern, which is a common marker of apoptosis, revealed that embryos cultured in the presence of hsp antibodies stained TUNEL--positive more often than unexposed embryos (12).

Women undergoing IVF treatment with preexisting local cervical immunity to the hsp 60 of *Chlamydia trachomatis* had an increased prevalence of unsuccessful pregnancy outcome (1). In addition, it could be demonstrated that systemic immunity human hsp60 was associated with first trimester abortion (17).

The results emphasize the need for *Chlamydia trachomatis* screening of asymptomatic sexually active women at risk of this infection as well as couples seeking an infertility evaluation (2). Identification and prompt treatment of asymptomatic carriers of *Chlamydia trachomatis* genital tract infections and their sexual partners will decrease the prevalence of tubal factor infertility.

REFERENCES

1. Ault K., Statland B., King M., Antibodies to the chlamydial 60 kilodalton heat shock protein in women with tubal factor infertility, *Infect Dis Obstet Gynecol*, 1998, 6 (4), 163-167.
2. Claman P., Honey L., Peeling R., The presence of serum antibody to the chlamydial heat shock protein (CHSP60) as a diagnostic test for tubal factor infertility, *Fertil Steril*, 1997, 67(3), 501-504.
3. Domeika M., Domeika K., Paavonen J.,Humoral immune response to conserved epitopes of Chlamydia trachomatis and human 60-kDa heat-shock protein in women with pelvic inflammatory disease, *J Infect Dis*, 1998, 177 (3), 714-719.
4. Eckert L.O., Hawes S.E., Wolner-Hanssen P., Prevalence and correlates of antibody to chlamydial heat shock protein in women attending sexually transmitted disease clinics and women with confirmed pelvic inflammatory disease, *J Infect Dis*, 1997, 175 (6), 1453-1458.
5. Gaur L.K., Peeling R.W., Cheang M., Association of Chlamydia trachomatis heat-shock protein 60 antibody and HLA class II DQ alleles, *J Infect Dis*, 1999, 180 (1), 234-237.
6. Horner P.J., Ali M., Parker D., Antigen capture ELISA for the heat shock protein (hsp60) of Chlamydia trachomatis, *J Clin Pathol*, 1996, 49 (8), 642-647.
7. La Verda D., Albanese L.N., Ruther P.E., Seroreactivity to Chlamydia trachomatis Hsp10 correlates with severity of human genital tract disease, *Infect Immun*, 2000, 68 (1), 303-309.
8. Luft J.C., Dix D.J., Hsp70 expression and function during embryogenesis, *Cell Stress Chaperones*, 1999, 4 (3), 162-170.
9. Mariani M.L., Souto M., Fanelli M.A. Constitutive expression of heat shock proteins hsp25 and hsp70 in the rat oviduct during neonatal development, the oestrous cycle and early pregnancy, *J Reprod Fertil*, 2000, 120 (2), 217-223.
10. Money D., Hawes S.E.. Eschenbach D.A., Peeling R., antibodies to the chlamydial 60kd heat shock protein are associated with laparoscopically confirmed perihepatitis, Am J Obstet Gynecol, 1997, 176 (4), 137-142.
11. Neuer A., Spandorfer S.D., Giraldo P. et al., Heat shock protein expression during gametogenesis and embryogenesis, *Infect Dis Obstet Gynecol*, 1999, 7 (1-2), 10-16.
12. Neuer A., Mele C., Liu H.C., Monoclonal antibodies to mammalian heat shock proteins impair mouse embryo development in vitro, *Hum Reprod*, 1998, 13 (4), 987-1000.
13. Peeling R.W., Mabey D.C., Heat shock protein expression and immunity in chlamydial infections, *Infect Dis Obstet Gynecol*, 1999, 7 (1-2), 72-79.
14. Spandorfer S.D., Neuer A., La Verda D., Previously undetected Chlamydia trachomatis infection, immunity to heat shock proteins and tubal occlusion in women undergoing in-vitro fertilization, *Hum Reprod*, 1999, 14 (1), 60-64.
15. Sziller I., Witkin S.S., Ziegert M., Serological responses of patients with ectopic pregnancy to epitopes of the Chlamydia trachomatis 60 kDa heat shock protein, *Hum Reprod*, 1998, 13 (4), 1088-1093.
16. Witkin S., Sultan K.M., Neal G.S., Unsuspected Chlamydia trachomatis infections in the female genital tract and in vitro fertilization, *Am J Obstet Gynecol*, 1994, 171, 1208-1214.
17. Witkin S.S., Jeremias J., Neuer A., Immune recognition of the 60kDa heat schock proteins : implications for subsequent fertility, *Infect Dis Obstet Gynecol*, 1996, 4, 152-158
18. Witkin S.S., Askienazy-Elbhar M., Henry- Suchet J., Belaish- Allart J., Circulating antibodies to a conserved eppitope of the Chlamydia trahomatis 60 kDa heat shock protein in infertile couples and its relationship to antibodies to C. trahomatis surface antigens and the Escherichia coli and human hsp60, *Hum Reprod*, 1998, 13, 1175-1179.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

SINDROMUL WHITE - BLAND - GARLAND: MAXIMA DEZVOLTARE NATURALĂ A ANASTOMOZELOR INTERCORONARIENE (II)

L. Şorodoc[1], D. Păduraru[2], F. Filipoiu[3], Antoanela-Narcisa Şorodoc[4], Luminiţa Păduraru[5]
Universitatea de Medicină şi Farmacie ,,Gr. T. Popa" Iaşi - Facultatea de Medicină
1 Clinica Urgenţe Medicale, Spitalul de Urgenţe Iaşi
2 Disciplina de Anatomie
3 Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti - Catedra de Anatomie
4 Novo Nordisk A.S. România
5 Disciplina de Neonatologie, Spitalul Cuza-Vodă Iaşi

WHITE - BLAND - GARLAND SYNDROME: THE MAXIMUM NATURAL DEVELOPMENT OF THE CORONARY ANASTOMOSIS. PART II. (Abstract): The anomalous origin of the left coronary artery from pulmonary artery (White-Bland-Garland syndrome) is a very rare coronary malformation, having despite the great mortality in the early childhood, an adult form, characterized by minor symptoms and long course. This paradoxical situation is totally dependant to the complete development of the coronary anastomosis, allowing the right coronary flow to perfuse the left myocardium. The theory of the "terminal arterial perfusion" of the heart, still persistent in some monographs is meeting in this natural situation its strongest opponent argumentation. The coronary anastomosis, clearly visible by coronarography are large enough (in late stages) to inverse the flow in left coronary artery, filling the pulmonary artery. Is the coronary-pulmonary shunt, responsible for the majority of symptoms, in the 5th or 6th decades. The adult form of the White-Bland-Garland syndrome is indicative for the maximum result we may hope to reach using the new revascularisation method for ischemic heart disease: new vessels formation and enhancing the coronary anastomosis by growth factors administration therapy. **Key words**: CORONARY ARTERY, CORONARY ARTERY MALFORMATIONS, CORONARY ANASTOMOSIS, WHITE - BLAND - GARLAND SYNDROME

1) CIRCUMSTANŢE DE DESCOPERIRE:

A. Semne de insuficienţă cardiacă stângă. La adult, proporţia cazurilor descoperite cu semne de insuficienţă cardiacă stângă congestivă este relativ mică (8-11%), în contrast cu situaţia întâlnită în forma infantilă, unde este a doua ca frecvenţă (după moartea subită) (2,8,18,20).

În literatură se apreciază că simptomul cel mai frecvent de revelare a incompetenţei cardiace stângi, la adultul purtător al acestei malformaţii, este simpla dispnee de efort, găsită în 31-53% din cazuri (semn unic sau asociat altor simptome) (9,10,14,20,22).

B. Dureri anginoase toracice. Modalitate frecventă de descoperire la adult (34%), traduce în 11% din cazuri un infarct miocardic inaugural. În majoritatea cazurilor, durerea apare în timpul sau la sfârşitul efortului fizic (16,19).

C. Tulburări de ritm cardiac. Fibrilaţia atrială este rară (3-8% din cazuri). Cele mai frecvente sunt aritmiile ventriculare şi dintre acestea, tahicardia ventriculară susţinută (4%) şi fibrilaţia ventriculară (4%) traduc o decompensare stângă gravă, sau reprezintă "uvertura" decesului. Sincopele sunt relativ rare (mai puţin de 10% din cazuri) şi apar după efort (18,19,20,22).

D. Moartea subită. Din nefericire, datele privind această eventualitate diferă foarte mult în funcţie de autori. Fiind vorba de o anomalie rară, de multe ori şi acompaniată de alte malformaţii, unele la fel de ameninţătoare vital, este greu de stabilit incidenţa exactă. În plus, ne interesează decesele survenite la vârstă adultă, perioadă în care se pot suprapune diverse alte cauze de moarte şi ca atare este posibil ca persoane al căror deces subit ar trebui atribuit malformaţiei coronariene să fie considerate ca fiind victima unor maladii concomitente mai frecvente sau unor accidente, dar şi situaţia inversă este posibilă (5,18,20). Procentele comunicate variază între 23% şi 50% din cazurile cu formă adultă (5,11,12). În peste 2/3 din situaţii, un efort fizic a precedat episodul dramatic şi tot în 2/3 din cazuri, este vorba de persoane anterior asimptomatice. Plaja de vârste este extrem de largă, practic oricare, cu o creştere relativă în decadele 2 şi 5 de viaţă (11, 12,20). Mecanismul în general admis este o tulburare malignă de ritm ventricular, cel mai frecvent o fibrilaţie ventriculară.

E. Descoperire la un subiect asimptomatic. La vârstă adultă, această eventualitate este întâlnită la 42% din cazuri (19). De cele mai multe ori, semnele sugestive pentru acest tip de malformaţie şi prezente şi în lipsa simptomatologiei sunt (18,19,20):

- Anomalie ascultatorie cardiacă (diferite sufluri)
- Cardiomegalie documentată radiologic
- EKG cu tulburări de repolarizare în teritoriul anterior stâng +/- semne de infarct vechi în acelaşi teritoriu
- Descoperire necroptică în condiţii de moarte subită.

2) ASCULTAŢIA CARDIACĂ

Modificările ascultatorii cardiace sunt situaţiile cele mai frecvente care îndrumă pacientul către un consult cardiologic aprofundat. Există un larg consens în favoarea afirmaţiei că nu există o relaţie de proporţionalitate directă între intensitatea suflurilor percepute şi gravitatea prognosticul pacientului. Meritul de necontestat al suflurilor este doar de a atrage atenţia asupra unei maladii neobişnuite cardiace şi deci de a indica explorări complexe, în vederea stabilirii diagnosticului pozitiv. De foarte multe ori, etiologia acestor modificări ascultatorii este atribuită unor cauze cardiace mai frecvente, cum sunt valvulopatiile, iar dacă descoperirea este în copilărie, se consideră că sunt reumatismale. Este adevărat că suflurilor specifice malformaţiei li se pot adăuga semnele ascultatorii specifice regurgitaţiei mitrale cu care poate coexista (17,20).

Prezenţa suflurilor cardiace este raportată în 92,5% din cazuri (18,20,22). Localizarea este în spaţiile II şi III stângi, pe marginea sternului, uneori cu iradiere orizontală spre stânga. Pot fi:

- Suflu sistolic (de obicei holosistolic) în 70% din cazuri
- Suflu diastolic în 37% din cazuri
- Suflu continuu cu componenta diastolică mai accentuată, în 33% din cazuri

Cauza apariţiei acestor semne ascultatorii este datorată hiperdebitului coronarian şi şuntului dintre ACS şi artera pulmonară (17,21).

3) TEORII EMBRIOPATOLOGICE PRIVIND MALFORMAŢIILE CORONARIENE

1. Teoria „deviaţiei septale"

Este punctul de vedere cel mai vechi istoric, datând din 1911 (1,20). După opinia lui Abrikossof, este vorba de o anomalie de poziţie a septului spiral, cu o dezvoltare exagerată oblică în plan frontal, responsabilă de anomalia coronariană, mugurele endotelial coronarian stâng fiind inclus în viitoarea arteră pulmonară, deşi poziţia sa iniţială la nivelul trunchiului arterial comun este normală.

Apare însă o întrebare, sugerată de constatările statistice unanime în acest sens: de ce este mult mai frecventă originea ACS din artera pulmonară, comparativ cu cea a ACD? Autorul citat nu ia în discuţie această problemă, dar încercăm noi un răspuns, pe baza acestei teorii. Mugurele coronarian stâng este mult mai apropiat de marginea stângă a septului spiral, plasat mai anterior comparativ cu cel drept. În plus, trebuie luat în calcul şi sensul de spiralare al acestuia (faţa sa anterioară se învârte spre stânga).

2. Teoria malpoziţiei mugurelui coronarian stâng

Această ipoteză a fost propusă de Blake (citat de Ayala) (3) în 1964, remarcând poziţia ectopică, prea sus sau într-un plan prea anterior la nivelul trunchiului arterial comun a mugurelui coronarian stâng, ceea ce va determina încorporarea în artera pulmonară, dacă rotaţia helicoidală a septului spiral va fi normală.

3. Teoria "persistenţă-involuţie"

Teorie datând din 1954, bazată pe numeroase observaţii necroptice la embrionii umani şi copii. Hackensellner (6,20) constată apariţia de muguri coronarieni şi după diviziunea trunchiului, cu formarea celor două mari artere de la baza cordului. A notat la 17% din embrionii examinaţi existenţa mugurilor coronarieni pulmonari, dar doar în 0,5% din cazuri coronara se forma deplin din această arteră.

Se propune un model anatomo-embriologic, conform căruia, ar exista 6 muguri coronarieni primitivi, 3 corespunzând viitoarei aorte, 3 viitoarei artere pulmonare. Majoritatea lor vor involua, cu excepţia celor care corespund sigmoidelor aortice latero-laterale.

Originea anormală pulmonară a ACS s-ar explica prin noninvoluţia mugurelui coronarian corespondent valvulei pulmonare posterioare stângi (13,20).

Există în acest studiu mai multe elemente de analizat. În primul rând, sutele de cazuri examitate, îi dau credibilitate statistică. Numărul mare de situaţii în care s-a constatat formarea de muguri din pulmonară, este de natură să susţină teoria propusă. Nu se explică însă, procesul normal de involuţie al acestora, care conduce în final la procentul minor de situaţii în care o coronară se formează cu origine aberantă din artera pulmonară. Privind studiile foarte recente în materie de histologie moleculară şi genetică,

TABELUL I

Malformaţii cardiace asociate originii pulmonare a arterei coronare stângi

Tipul malformaţiei cardiace	Comunicatorii
Defect septal ventricular	Sabiston, Cottrill, Smith
Tetralogie Fallot	Williams, Wilcox
Coarctaţie de aortă şi canal arterial	Rowe, Merhizi, Neghme
Angiom cavernos al valvulei mitrale	Rowe, Young
Arc aortic drept	MacKinley, Vassallo Agius
Defect septal ventricular şi valvă aortică cu 4 sigmoide	Askenazi
Venă cavă superioară stângă	Thibert
Bicuspidie pulmonară	Smith
Stenoză pulmonară valvulară	Cottrill
Fereastră aorto-pulmonară	Vassallo Agius
Dextrocardie	Bozio

TABELUL II

Malformaţii extracardiace asociate cu origine pulmonară a ACS

Malformaţiile asociate	Comunicatorii
Absenţa radiusului, atrezie bilaterală a choanelor, mongoloidism	Sabiston
Rinichi în potcoavă, dublu ureter stâng, bronho-malacie stângă	Askenazi
Hexodactilie palmară şi plantară	Frieh
Origine comună a arterelor carotide	Wells
Sdr. KLINEFELTER	Albazzaz, Bozio

procesul de apoptoză este în mod cert responsabil de involuţia mugurilor cu origine pulmonară, dar studii aprofundate despre situaţia particulară a arterelor coronare nu s-au realizat până în prezent. Rămân totuşi şi alte întrebări la care va trebui răspuns. De exemplu, de ce, la apariţia unei artere cu origine aberantă, are loc involuţia mugurelui normal aortic? Desigur se poate bănui intervenţia factorilor de creştere vasculară, probabil a unor condiţii mecanice locale, dar interrelaţia dintre toţi aceştia şi mai ales raportul lor cu programul genetic, aplicat la circulaţia coronară, nu este elucidat.

Sindromul White-Bland-Garland fiind o anomalie congenitală, indiferent de mecanismul embriopatologic implicat în apariţia sa, este firesc să existe o tendinţă la aceste cazuri de a asocia mai multe aberaţii de dezvoltare, nu doar cardiologice, deşi acestea sunt cele mai frecvente. Consider că o trecere în revistă, succintă, prezentată schematic (tab. I şi II) al principalelor maladii malformative asociate, este în favoarea unei imagini mai largi a cadrului patologic în care se înscrie anomalia coronariană stângă în discuţie (3,4,7, 15,20,22). Descoperirea unui caz de dextrocardie şi origine pulmonară a ACS (cazuistica Spitalului "Louis Pradel" Lyon, Franţa), ne-a obligat la o analiză atentă a cazurilor publicate până în prezent în literatură, constatând, singularitatea acestei asociaţii malformative (18,20,22).

BIBLIOGRAFIE

1. Abrikossof A., Anevrysm des linken herzventrikel mit abnormer abgangsstelbe der linken koronarterie von der pulmonalis bein einem funfmonatlichen kinde, *Virchow Arch Path Anat Phys*, 1911, 203, 413-421.
2. Angelini P., Functionally significant versus intriguingly different coronary artery anatomy: anatomo-clinical correlations in coronary anomalies, *G Ital Cardiol*, 1999, 29 (6), 607-615.
3. Ayala F., Badui E., Murillo H., Madrid R., Almazan A., Rangel A., Gutierrez-Vogel S., Right coronary artery ostium agenesis with anomalous origin of the coronary artery from an ectasic circumflex artery. A case report, *Angiol*, 1995, 46 (7), 637-639.
4. Chan R.K.M., Hare D.L., Buxton B.F, Anomalous left main coronary artery arising from the pulmonary artery in an adult: treatment by internal mammary artery grafting, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995, 109, 393-394.
5. Cheitlin M.D., de Castro C.M., McAllister H.A., Sudden death as a complication of anomalous left coronary origin from the anterior sinus of Valsalva, *Circulation*, 1974, 50, 780-787.
6. Corone P., Corone A., Dor X., Binet J.P., Arteres coronaires, embryologie et anatomie: un concept d'ensemble, *Coeur*, 1988, 19, 462-465.
7. Cottril C.M., Davis D., MacMillen M., OîConnor W. N., Noonan J.A., Todd E.P., Anomalous left coronary artery from the pulmonary artery: Significance of associated intracardiac defects, *J Am Coll Cardiol*, 1985, 6, 237-244.

8. Cowie M.R., Mahmood S., Ell P.J., The diagnosis and assessment of an adult with anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery, *Eur J Nucl Med*, 1994, 21, 1017-1021.
9. De Meester A., Mievis E., Chenu P., Marchandise B., Naissance de l'artère coronaire gauche à partir du tronc de l'artére pulmonaire; découverte fortuite chez un homme de 52 ans, *Arch Mal Coeur*, 1994, 87, 515-518.
10. Fournier C., Gay J., Benoit P., Maouad J., Mechmeche R., Saudemont J.P., Leduc G., Gerbaux A., L'anomalie de naissance de l'artère coronaire gauche partir du tronc de l'artère pulmonaire. À propos de trois observations du type ,,adulte", *Ann Cardiol Angeiol*, 1979, 28, 89-92.
11. Frescura C, Basso C, Thiene G, Corrado D, Pennelli T, Angelini A, Daliento L., Anomalous origin of coronary arteries and risk of sudden death: a study based on an autopsy population of congenital heart disease, *Hum Pathol*, 1998; 29 (7), 689-695.
12. Harthorne J.W., Scannel J.G., Dinsmore R.E., Anomalous origin of the left coronary artery. Remediable cause of sudden death in adults, *New Engl J Med*, 1966, 275, 660-662.
13. Hutchins G.M., Kessler-Hanna A., Moore G.W., Development of the coronary arteries in the embryonic human heart, *Circulation*, 1988, 77, 1250-1253.
14. Kasprzak J.D., Kratochwil D., Peruga J.Z., Drozdz J., Rafalska K., Religa W., Krzeminska-Pakula M., Coronary anomalies diagnosed with transesophageal echocardiography: complementary clinical value in adults, *Int J Card Imaging*, 1998, 14 (2), 89-95.
15. Kryne R., Deng M.C.H.K., Heinrich K.W., Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk with multiple valvar incompetence, *Int J Cardiol*, 1989, 24, 367-371.
16. Lehter J.R., MacCormick D., Tendler S., Ross J., Chandrasekaran K., Brockman S., Left main coronary artery arising from the pulmonary trunk in a 56-year-old patient presenting with acute myocardial infarction, *Am J Cardiol*, 1991, 68, 1257-1261.
17. Luis F., Brandao V., Lopes C., Monteiro A., Peixeiro A., Correia F., Antunes M., Providencia L.A., The Bland-White-Garland syndrome or an anomalous origin of the left coronary from the pulmonary artery. Apropos a case of a continuous murmur in an adult, *Rev Port Cardiol*, 1995, 14 (6), 469-472.
18. Nony P., Beaune J., Champsaur G., Bozio A., Age C., Fontana J., Tissot A., Anomalous origin of left coronary artery from pulmonary artery: Evolution of left ventricular function and perfusion after surgery in a 44-year-old man, *Clin Cardiol*, 1992, 15, 466-470.
19. Perry L.W., Scott L.P., Anomalous left coronary artery from pulmonary artery report of 11 cases. Review of indications for, and results of surgery, *Circulation*, 1970, 41, 1043-1047.
20. Şorodoc L., Studiul telomic şi sistemic al circulaţiei coronariene, Teză de doctorat, Iaşi, 2000.
21. Vairo U., Marino B., de Simone G., Marcelletti C, Early congestive heart failure due to origin of the right coronary artery from the pulmonary artery, *Chest*, 1992, 102, 1610-1613.
22. Vigneron M., Ninet J., Bernard Y., Nony P., Beaune J., Champsaur G., Naissance anormale de la coronaire gauche chez l'adulte. Corrélations scintigraphique et chirurgicale, *Arch Mal Coeur*, 1991, 84, 113-117.

NOUTATE

TRATAMENTUL INSUFICIENŢEI CARDIACE LA CUMPĂNA DINTRE MILENII

Tratamentul insuficienţei cardiace s-a schimbat dramatic în ultimii cincizeci de ani. Perioada introducerii diureticelor a fost urmată de utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei II (IEC). IEC au fost utilizaţi iniţial pentru efectul lor vasodilatator, abia recent demonstrându-şi calităţile de a afecta remodelarea ventriculului stâng insuficient. Cele mai recente studii demonstrează efectul benefic al beta-blocantelor în asociere cu IEC prin efectul de îmbunătăţire a disfuncţiei autonome, caracteristice bolii. (Goldstein S., Heart failure therapy at the turn of the century, *Heart Failure Reviews*, 2001, 6, 1, 7-14).

Ioana Dana Alexa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

PERITONITA BACTERIANĂ SPONTANĂ - COMPLICAŢIE SUBEVALUATĂ ÎN CIROZA HEPATICĂ

Cristina Cijevschi Prelipcean
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a II-a Medicală Gastroenterologie

SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS (SBP)- UNDEREVALUATED COMPLICATION IN LIVER CIRRHOSIS (Abstract) : This complication described rather late and theoretically and practically underevaluated occurs in long term evolution of ascitic hepatic cirrhosis. The positive diagnosis is indicated by the following elements : more than 250 polymorphonuclear count in ascitic fluid, under 1g/dl protein concentration ascitic fluid, a positive culture for a unique bacterium. Tratment of SBP is made with third generation cephalosporines with immediate favorable evolution. Antibiotic prophylaxis appears to be effective in the prevention of the first SBP episode and long term norfloxacin administration appeared to be verry effective in the prevention of the recurrence. The survivors of SBP episode should be recommended for a potential liver transplant. **Key words** : SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS, LIVER CIRRHOSIS

În 1964 peritonita bacteriană spontană (PBS) a fost recunoscută ca şi complicaţie în ciroza hepatică decompensată vascular cu evoluţie de lungă durată.

Definiţie PBS : infecţie bacteriană a lichidului de ascită cu etiologie şi tratament non chirurgical, consecinţa multiplelor alterări imunitare. Germenii frecvent implicaţi în ordine : Escherichia Coli şi Klebsiella Pneumoniae (1).

În afara cirozei hepatice cu ascită, PBS poate complica insuficienţa hepatică acută, sindromul nefrotic, rar ascita cardiacă şi extrem de rar cea cu conţinut crescut în proteine (carcinomatoza peritoneală).

Mecanisme patogene în PBS (6)

Sursa de infecţie : colonul, tractul urinar, respirator, pielea. În apariţia PBS sunt implicate în principal 3 mecanisme patogene :

- Translocarea bacteriană din intestin în ganglionii limfatici mezenterici, proces posibil datorită deficitului mecanismului de apărare, creşterii permeabilităţii barierei mucoasei intestinale, creşterii bacteriene.
- Scăderea activităţii fagocitare în sistemul reticuloendotelial, considerat mecanism esenţial în colonizarea şi persistenţa bacteriemiei în ciroza hepatică.
- Reducerea mecanismelor de apărare bacteriană în licidul de ascită.

Factorii precipitanţi în PBS vor fi clasificaţi în 3 categorii (2) :

A. Confirmaţi ca factori precipitanţi :

- insuficienţă hepatică severă, clasa C Child ; extrem de rar diagnosticul de PBS este cel corect în insuficienţa hepatică clasa B şi A.
- ascita sub tensiune.

Reguli : - nu toţi pacienţii cu ascită fac PBS ; - pentru apariţia acestei complicaţii este necesară concentraţia sub 1 g/dl a proteinelor din lichidul de ascită, valoare care creşte de 10 ori riscul de apariţie al PBS.

- hemoragia digestivă superioară (HDS). 20% din bolnavii internaţi cu HDS au în momentul internării PBS, iar din aceştia 30% fac infecţii nosocomiale în primele ore de la internare.

B. Factori posibili dar neconfirmaţi :

- procedeele invazive (cateterisme) alături de bacteriemia din infecţiile urinare asimptomatice.
- paracentezele terapeutice repetate (studii neconcludente).
- scăderea transferinei şi creşterea ionilor liberi de fier în lichidul de ascită (studii în curs de desfăşurare).

C. Factori posibili neimplicaţi în PBS : paracenteza, endoscopia, scleroterapia endoscopică.

Diagnosticul pozitiv în PBS (5,6)

- anamneza : pacient cu ciroză hepatică cu evoluţie îndelungată şi cu ascită sub tensiune la examenul obiectiv
- simptome nespecifice, frecvente care anunţă PBS : vărsături, diaree, encefalopatie hepatoportală, hemoragie digestivă superioară
- simptome frecvent întâlnite în PBS : febra, deteriorarea mintală, insuficienţa renală progresivă
- simptome rar întâlnite în principal datorită cunoaşterii afecţiunii şi posibilităţii instituirii tratamentului profilactic : septicemia şi şocul toxico-septic
- investigaţii paraclinice : leucocitoză, afectare funcţională hepatică severă (insuficienţă hepatică clasa C Child) şi insuficienţă renală în 1/3 din cazuri.

În prezenţa acestor simptome diagnosticul de certitudine este dat de analiza numărului de polimorfonucleare şi cultura din lichidul de ascită obţinut prin paracenteză. Paracenteza diagnostică în ciroza hepatică este indicată în principal în 4 situaţii :

- pacienţi diagnosticaţi pentru prima oară cu ascită ;
- pacienţi spitalizaţi cu ascită şi semne clinice de infecţie ;
- ascită + ciroză hepatică + deteriorarea stării clinice ;
- ciroză hepatică + ascită + alterarea biochimică în cursul internării.

Diagnosticul diferenţial al PBS trebuie făcut imediat cu peritonita bacteriană secundară care are sancţiune chirurgicală.

Diagnosticul de peritonită bacteriană secundară prin perforarea unui viscer trebuie avută în vedere dacă sunt îndeplinite două din următoarele criterii :

- proteine totale > 1g/dl
- glucoză < 50 mg/dl
- LDH > 225 mg/ml
- la tratament PMN şi culturile se normalizează în 48 h în PBS, iar în cea secundară acest lucru nu se întâmplă
- germeni multipli în culturi

Forme de PBS

Cele mai importante forme de PBS sunt următoarele :

Clasică, descrisă de CONN :

- lichid de ascită cu PMN peste 250 elemente/mm^3 şi cultură pozitivă pentru un singur germene ;
- foarte rar se dezvoltă spontan ;
- necesită tratament cu antibiotice.
- lichid de ascită cu PMN peste 250 elemente/mm^3 şi culturi negative
- se exclud alte cauze de ascită cu PMN (tratament antibacterian anterior, carcinomul hepatocelular, hemoragia în lichidul de ascită, carcinomatoza peritoneală, TBC, pancreatita) ;
- evoluţia : 34% se transformă în infecţie în care culturile sunt pozitive înainte de începerea tratamentului ;
- în 66% rămân culturile negative iar numărul PMN scade progresiv ;
- se poate rezolva spontan ;

Modernă (considerată formă de PBS şi tratată cu antibiotice) :

- lichid de ascită cu PMN sub 250 elemente/mm^3 şi culturi pozitive pentru un singur germene
- rezolvarea spontană într-un procent destul de ridicat (60-80%) din cazuri ;
- insuficienţa hepatică este Child A sau B.

Profilaxia în PBS (4)

- status nutriţional bun;
- consum cel puţin discontinuu de alcool;
- scăderea duratei de spitalizare în ciroza hepatică;
- manevre invazive numai dacă sunt necesare;
- prevenirea altor complicaţii (encefalopatie hepatoportală, hemoragie digestivă superioară, decompensare vasculară) care pot precipita apariţia PBS;
- tratamentul cu diuretice previne PBS. Diureticele cresc activitatea opsonică a lichidului de ascită indiferent dacă bolnavul are sau nu PBS.

Indicaţiile pentru decontaminarea intestinală selectivă

- ciroză cu HDS- 7 zile de tratament;
- ciroză cu ascită cu proteine <1g/dl - pe perioada spitalizării;
- ciroza care a supravieţuit unui episod de PBS până la transplant, cunoscută fiind frecvenţa mai mare a recurenţelor în aceste situaţii.

Tratamentul în PBS

Dacă este ignorat tratamentul în PBS apar complicaţii letale: şoc septic, insuficienţă renală, hepatică. Regulă: diagnostic precoce + tratament imediat cu cefalosporine din generaţia a III -a cu bună penetrare în lichidul de ascită şi toxicitate redusă (3,7).

Posologie - 2g (6, 8, 12ore) în timp de 5-10 zile.

Prognosticul

Imediat: bun - mortalitatea intraspitalicească prin PBH a scăzut semnificativ de la 100% la 40% şi recent la 20%, consecinţa cunoaşterii diagnosticului precoce cât şi a folosirii de antibiotice fără efecte secundare nefrotoxice.

Tardiv: grav, la 1 şi respectiv 2 ani supravieţuire de 30% şi respectiv 20% din pacienţii cu PBS, indiferent de etiologia cirozei, direct proporţional cu gradul insuficienţei hepatice şi al concentraţiei proteinelor în lichidul de ascită.

Ideal: supravieţuitorii unui episod de PBS evaluaţi pentru transplant hepatic.

BIBLIOGRAFIE

1. Almdal T.J., Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Incidence, diagnosis and prognosis, *Scand J Gastroenterol*, 1987, 22, 295-300.
2. Caly W.R., Strauss E., A prospective study of bacterial infectious in patients with cirrhosis, *J Hepatol*, 1993, 18, 271-272.
3. Garcia Tsao G., Portal Hypertension, *J Hepatol*, 2001, 17 (3), 281-289.
4. Gines P., Nauasam P., Antibiotics prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis: how and whom, *J Hepatol*, 1998, 29, 490-494.
5. Rimola A., Garcia Tsao G. et al., Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document, *J Hepatol*, 2000, 32, 142-153.
6. Runyon B.A., Bacterial infectious in patients with cirrhosis, *J Hepatol*, 1993, 18, 271-272.
7. Toledo C. et al., Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotoxime, *J Hepatol*, 1993, 17, 251-257.

CANCERUL RENAL DE MICI DIMENSIUNI - ACTUALITĂŢI ŞI MANAGEMENT

D. Negru[1], D. Păduraru[2], Irina Negru[3], G. Lupu[4], Dana-Cici Ghiorghiu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina Radiologie-Imagistică Medicală
2 Disciplina Anatomie
3 Disciplina Urologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "C. Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină
4 Catedra de Anatomie

SMALL RENAL CELL CARCINOMA - AN UPDATE AND MANAGEMENT (Abstract): The detection of small renal cell carcinomas has increased after the introduction of ultrasonography (US) and computed tomography (CT) in the current practice. Their early detection has been extremely important for therapy and prognosis but has opened new diagnostic problems including differential diagnosis, surgical or non-surgical management and imaging follow-up.Small renal carcinomas can be either solitary or multiple, synchronous or metachronous.A synthetic review of incidence, clinical findings, imaging modalities and differential diagnosis of the small renal cell carcinoma will be presented. **Key words:** RENAL CELL CARCINOMA, ULTRASOUND, COMPUTERTOMOGRAPHY, MANAGEMENT.

Cancerele de mici dimensiuni aparţin grupei de tumori solide renale definite prin talia lor, mai mică de 3 cm.

Diagnosticul unei tumori renale maligne la dimensiuni atât de mici are o importanţă deosebită pentru terapie şi prognostic. În acelaşi timp, au apărut probleme noi legate de criteriile de diagnostic pozitiv şi diferenţial, de tipul de management şi urmărirea în dinamică a acestor leziuni.

INCIDENŢĂ

Doi factori au contribuit la creşterea detecţiei tumorilor de mici dimensiuni. Primul este reprezentat de vizualizarea cu mare acurateţe a rinichilor prin noile metode de imagistică.

Al doilea este numărul din ce în ce mai mare de examene echografice şi CT pentru patologia abdomenului superior, examinări în cursul cărora sunt vizualizaţi şi rinichii.

Echografia este tehnica cu cel mai mare impact în descoperirea precoce a tumorilor renale (5, 13). Acest lucru este relevat mai ales de literatura europeană unde echografia este considerată prima metodă de diagnostic utilizată în patologia abdominală. Literatura americană consideră tomografia computerizată ca fiind cea mai importantă metodă (2, 11).

Statisticile europene stabilesc incidenţa tumorilor renale maligne de mici dimensiuni descoperite întâmplător la un procent de 0,7% prin examinare echografică şi 0,2% prin examinare CT (5).

Autorii americani arată că dacă înainte de apariţia tomografiei computerizate procentul de tumori mici reprezentau 5% din totalul leziunilor, după apariţia metodelor moderne de imagistică acest procent a ajuns la 9-38% (2, 4, 11).

CLINICA

Datorită dimensiunilor mici, aceste tumori sunt în general asimptomatice.

În tabelul I sunt prezentate mai multe serii din literatură cu numărul aferent de cazuri simptomatice şi asimptomatice.

Dacă pacientul este simptomatic, este dificil de stabilit dacă simptomele sunt datorate tumorii de mici dimensiuni, având în vedere că nu sunt specifice, hematuria, micro- sau microscopică fiind întâlnită în foarte multe afecţiuni renale.

MODALITĂŢI IMAGISTICE DE DIAGNOSTIC

Echografia

Senzitivitatea echografiei în diagnosticul tumorilor renale de mici dimensiuni este de aproximativ 80% (5).

Rezultatele fals-negative sunt datorate echostructurii acestor tumori, cel mai frecvent izoechogene cu parenchimul renal (13,16,18).

Îmbunătăţirea sistemului Doppler color, power Doppler şi imaginile armonice vor contribui cu siguranţă la creşterea numărului de mici tumori descoperite echografic.

Rolul substanţelor de contrast utilizate în echografie este încă în studiu şi nu există date suficiente în literatura de specialitate care să permită concluzii clare cu referire la tumorile renale mai mici de 3 cm (3).

Echostructura tumorilor de mici dimensiuni a fost corelată cu rezultatele anatomo-patologice: tumorile hipo- şi izoechogene corespund tumorilor solide alveolare; tumorile hiperechogene corespund arhitecturii papilare, tubulare şi chistice multiloculare (18).

Nu a putut fi stabilită nici o corelaţie între echogenitatea tumorală, tipul celular şi grading-ul tumoral (18).

Tomografia computerizată

Este metoda cu cea mai mare senzitivitate pentru diagnosticul tumorilor renale de mici dimensiuni, cu valori cuprinse între 90 şi 100% (2, 5, 4,6, 9, 11,19).

Rezultatele fals-negative sunt datorate efectului de volum parţial.

Tomografia computerizată spirală, prin creşterea numărului de secţiuni şi prin reducerea grosimii secţiunii poate creşte numărul de astfel de tumori diagnosticate (12, 14). De asemenea în faza nefrografică a examinării sunt descoperite mult mai multe tumori comparativ cu faza cortico-medulară.

În cea mai mare serie examinată, Dalla Palma observă localizarea intrarenală în 22,5% din cazuri, dezvoltarea intra şi extrarenală în 37,8% din cazuri şi extrarenală în 39,7% din cazuri.

După administrarea contrastului intravenos, creşterea densităţii a fost scăzută în 16% din cazuri, moderată în 63% şi intensă în 20% din tumori (5).

TABEL I

Cancer renal de mici dimensiuni - clinica (5).

Autori	Cazuri	Simpt	Asimpt
Amendola	40	14	26 (64%)
Levine	22	3	19 (86%)
Smith	31	1	30 (96%)
Stasi	34	14	20 (58%)
Dalla Palma	60	14	46 (76%)
Total	**187**	**46**	**141(75,4%)**

Tumorile pot fi omogene dar şi heterogene, rotunde şi în marea majoritate a cazurilor bine delimitate.

Yamashita şi colaboratorii au corelat gradul creşterii densităţilor cu tipul arhitectural, observând că tumorile solide alveolare îşi cresc semnificativ densitatea (> 20 UH) în timp ce tumorile papilare, tubulare şi multichistice mult mai puţin (18).

Nu au putut fi depistate elemente de semiologie CT care să particularizeze tumorile în funcţie de grading-ul tumoral. Se pare că tumorile omogene şi bine delimitate sunt mai frecvent de grad 1 sau 2.

Rezonanţa magnetică nucleară

Există în literatură studii privind aportul acestei metode în diagnosticul cancerelor renale de mici dimensiuni . Secvenţele dinamice postcontrast sunt utile şi superioare tuturor secvenţelor convenţionale şi secvenţelor T_1 postcontrast (17). De asemenea secvenţele cu supresia grăsimii sunt utile în diagnosticul acestor tumori.

Problemele majore ale examinărilor RMN se referă la adresabilitatea limitată şi costurile ridicate ceea ce determină evident o îngustare a indicaţiilor metodei în diagnosticul tumorilor renale de mici dimensiuni şi anume:

- atunci când pacientul este alergic la substanţele de contrast iodate;
- la pacienţii cu simptomatologie clinică evidentă, unde examenul CT a fost echivoc.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Cel mai frecvent leziunile renale mai mici de 3 cm sunt adenocarcinoame. Leziunile care pot simula cancerul renal şi cu care trebuie făcut diagnosticul diferenţial sunt: chist complicat, adenom, oncocitom, limfom, metastază unică (10).

Diferenţierea acestor leziuni este posibilă analizând cu multă atenţie datele clinice şi aplicând o tehnică de examinare CT meticuloasă cu secţiuni foarte subţiri (5 mm sau mai puţin). În acest fel este posibil să recunoaştem peretele unui chist sau mici insule de ţesut grăsos într-un angiomiolipom.

Este aproape imposibil să diferenţiem imagistic un adenom sau oncocitom de un cancer renal (7).

Limfomul sau metastaza unică pot fi diagnosticate pe baza anamnezei şi examenului clinic dar diagnosticul final necesită în anumite situaţii puncţia biopsie (8).

MANAGEMENTUL CARCINOAMELOR RENALE DE MICI DIMENSIUNI

Managementul tumorilor renale de mici dimensiuni trebuie să se bazeze pe înţelegerea potenţialului lor biologic.

Flowcitometria ADN-ului acestor tumori sugerează că un procent semnificativ sunt leziuni premaligne sau carcinoame şi au potenţial de creştere agresivă.

În literatura de specialitate sunt puţine date cu referire la creşterea carcinoamelor renale mai mici de 3 cm dar cele mai multe cresc încet. Bosniak şi colaboratorii au raportat în 1993 la RSNA o rată medie a creşterii acestor tumori de 3,5 ani cu referire la dublarea diametrului (1).

Deoarece tehnicile de imagistică nu permit diferenţierea tumorilor cu potenţial malign scăzut de cele ce pot metastaza, cele mai multe asemenea leziuni sunt tratate chirurgical înainte ca starea pacientului să se agraveze.

Nefrectomia parţială este indicată la pacienţii cu rinichi unic chirurgical, cu insuficienţă renală sau carcinoame bilaterale.

Deşi necesită încă discuţii, nefrectomia parţială s-a impus ca o metodă eficace în tratamentul tumorilor de mici dimensiuni, statisticile menţionând supravieţuiri egale în cazul pacienţilor cu nefrectomie radicală şi a celor cu nefrectomie parţială (15). Riscurile sunt datorate posibilităţii existenţei altor mici noduli în parenchimul renal restant. Totuşi, prin supraveghere CT orice nodul nedetectat iniţial poate fi monitorizat şi rezecat în cazul în care creşte.

Când descoperim întâmplător o leziune renală de mici dimensiuni (sub 3 cm) pe care nu o putem caracteriza foarte bine atunci algoritmul oferit de literatura de specialitate statuează monitorizarea CT la intervale de 6 luni (primul an) şi apoi anual (1). Dacă tumora creşte atunci tratamentul chirurgical (nefrectomie radicală sau parţială) trebuie luat în considerare (15).

Aspiraţia şi biopsia percutană ne ajută rar şi doar atunci când este necesară diferenţierea între o tumoră renală primitivă şi o metastază solitară. Rolul acestor proceduri este controversat şi depinde mult de colaborarea cu colegii urologi.

CONCLUZII

Înaintea introducerii tomografiei computerizate în practica medicală curentă, cancerele renale erau descoperite în momentul în care dimensiunile lor atingeau 7-8 cm, iar tumorile mai mici de 3 cm aveau o pondere de maximum 5% în toate seriile publicate în literatură.Astăzi, acest procent a ajuns la 9-38%. Monitorizarea imagistică atentă şi corect aplicată (CT la 6 luni, apoi anual) reprezintă factorul determinant pentru tratamentul optim şi cu beneficiu prognostic maxim al acestui tip de neoplazie.

BIBLIOGRAFIE

1. Bosniak M.A., Problematic renal masses, in: *RSNA Categorical Course in Genitourinary Radiology*, eds. McClennan B.L, Ed. Radiological Society of North America, Chicago, 1994, 183-191.
2. Bosniak M.A., The small (<3 cm) renal parenchymal tumor: detection, diagnosis and controversies, *Radiol*, 1991, 179, 307-317.
3. Bosniak M.A., Rofsky N.M., Problems in detection and characterization of small renal masses, *Radiol*, 1996, 198, 638-641.
4. Curry N.S., Small renal masses (lesions smaller than 3 cm): imaging evaluation and management, *Am J Radiol*, 1995, 164, 355-362.
5. Dalla Palma L., Early cancer of the urogenital tract - kidney, in: *European Uroradiology '94*, eds. Dalla Palma L., Thomsen H.S., Ed. FADL Publishers, 1994, 181-188.
6. Dalla Palma L., Pozzi-Mucelli R.S., Problematic renal masses in ultrasonography and computed tomography, *Clin Imaging*, 1990, 14, 83-98.
7. Davidson A.J., Hayes W.S., Hartman D.S., Mc Carty W.E., Davis C.J., Renal oncocitoma and carcinoma: failure of differentiation with CT, *Radiol*, 1993, 186 (3), 693-696.
8. Dunnick N.R., Renal lesions: great strides in imaging, *Radiol*, 1992, 182, 305-306.
9. Jamis-Dow C.A., Choyke P.L., Jennings S.B., Linehan W.M., Thakore K.N., Walther M.M. Small renal masses: detection with CT versus US and pathological correlation, *Radiol*, 1996, 198, 785-788.
10. Kawashima A., Goldman S.T., Sandler C.M., The indeterminate renal mass, *Radiol Clin N Am*, 1996, 34, 997-1015.
11. Levine E., Huntrakoon M., Wetzel L.H., Small renal neoplasms: clinical, pathological and imaging features, *Am J Radiol*, 1989, 153, 69-73.
12. Osanai H., Tokunaka S., Yachiku S., Horii O., Localization of small renal tumor by dynamic computerized tomography, *Urol*, 1991, 38, 460-465.
13. Roy C., Tuchmann C., Petits cancers renaux : apport de l'echographie et des autres techniques d'imagerie au diagnostic, *JEMU*, 1993, 14 (1), 23-30.
14. Silverman S.G., Lee B.Y., Seltzer S.E., Bloom D.A., Corless C.L., Adams D.F., Small renal masses: correlation of spiral CT features and pathologic findings, *Am J Radiol*, 1994, 163, 597-605.
15. Sokoloff M.H., deKernion J.B., Figlin R.A., Belldegrun A., Current management of renal cell carcinoma, *Cancer*, 1996, 46 (5), 284-302.
16. Wills J.S., The diagnosis and management of small (< 3 cm) renal neoplasm: a commentary, *Seminars in Ultrasound, CT, MR*, 1997, 18, 75-81.
17. Yamashita Y., Miyazaki T., Hatanaka Y., Takahashi M., Dynamic MRI of small renal cell carcinoma, *J Computer Assisted Tomography*, 1995, 19, 759-765.
18. Yamashita Y., Takahashi M., Watanabe O., Small renal cell carcinoma: pathologic and radiologic correlation, *Radiol*, 1992, 184, 493-498.
19. Zagoria R.J., Wolfman N.T., Karstaedt N., CT features of renal cell carcinoma with emphasis on relation to tumor size, *Invest Radiol*, 1990, 25, 261-266.

NOUTĂŢI

CANCERUL GASTRIC ŞI HELICOBACTER PYLORI: O ANALIZĂ COMBINATĂ A 12 STUDII DE TIP CAZ-CONTROL DIN COHORTE PROSPECTIVE

Studiul pleacă de la premiza unor date insuficiente legate de asocierea dintre H. pylori şi cancerul gastric, în condiţiile modificării statusului imun la momentul diagnosticului de cancer gastric. În aceste condiţii studiile retrospective sunt compromise, prin etichetarea cazurilor ca H. pylori negative, când este posibil ca pacienţii să fi fost infectaţi în trecut. Studiul face o analiză a tuturor studiilor de tip caz-control descoperite în cohortele evaluate prospectiv şi studiază riscul relativ de apariţie a cancerului gastric. Au fost acceptate doar studii publicate sau nepublicate la care serologia pentru H. pylori a fost efectuată înainte de diagnosticul de cancer gastric şi s-au obţinut date individuale despre pacienţi. Lotul a inclus 1228 de cazuri şi a demonstrat o asociere a cancerului gastric cu infecţia cu H. pylori numai pentru cancerul cu localizare non-cardială, asocierea fiind mai puternică pentru cazurile cu serologie pozitivă cu mai mult de 10 ani înainte de diagnosticul cancerului gastric. Este însă posibil ca rata şansei de dezvoltare a cancerului gastric non-cardial în relaţie cu infecţia cu H. pylori (OR = 3,0; IC 95% 2,3-3,8) să fie subestimată (Helicobacter and Cancer Collaborative Group, Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts, *Gut*, 2001, 49 (3), 347-353).

G. Dimofte

EDEMUL PULMONAR HIPERTENSIV ŞI DISFUNCŢIA DIASTOLICĂ

Aproape jumătate din pacienţii spitalizaţi pentru insuficienţă cardiacă congestivă prezintă funcţie sistolică normală (FE>50%). Cei mai mulţi cardiologi consideră că insuficienţa cardiacă la aceşti pacienţi este datorată disfuncţiei diastolice izolate. Într-un articol recent publicat în N. Engl. J. Med. s-a arătat că fracţia de ejecţie a ventriculului stâng a fost similară atât în timpul cât şi după un edem pulmonar acut hipertensiv, ca şi după tratamentul şi controlul tensiunii arteriale. Fracţia de ejecţie conservată după tratament la un pacient cu edem pulmonar acut hipertensiv indică faptul că apariţia congestiei pulmonare în acest caz s-a datorat disfuncţiei diastolice izolate (disfuncţia sistolică tranzitorie sau insuficienţa mitrală severă acută fiind rare în timpul episodului acut la aceşti pacienţi). (Gandhi S.K., Powers J.C., Nomeir A.M., The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension, *N Engl J Med*, 2001, 344, 17-22)

F. Mitu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

COMUNICAREA ŞI IATROGENIA PRIN COMUNICARE

Cătălina Morăraşu, Mihaela Brînză, Corina Bortă, G. Morăraşu,
Carelia Boza, Oana Rogojină
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Clinica de Gnatoprotetică
Disciplina Reabilitare Orală Complexă şi Ergonomie

COMUNICATION AND IATROGENESIS THROUGH COMUNICATION (Abstract): Human intercommunication means transfer of information through many channels, with codes that have biological and socio-cultural determinism. The biological determinism is identifiable through the development of the phonetics and ergomotricity functions, through the possibility of perception of the sensorial organs. The channels of human intercommunication can be verbal, linguistic (the most specialised channel), and nonverbal, extra linguistic channels (mimics, written model, drawing, walking), that are effectively implicated in defining a direct dialogue between the doctor and the patient, completing and emphasising the communication.

Key words: NONVERBAL COMMUNICATION, VERBAL COMMUNICATION, PHONETICS, DOCTOR-PATIENT RELATIONSHIP

În stomatologia mileniului III evoluţia comunicării verbale tinde spre o reducere atât calitativă cât şi cantitativă, acest canal de comunicare fiind parţial înlocuit de comunicarea nonverbală şi comunicarea prin imagini. Comunicăm nonverbal chiar prin simpla prezenţă sau prin intermediul lucrurilor din jurul nostru, fiind imposibil să blocăm comunicarea nonverbală aşa cum facem cu cea verbală.

Există mai multe tipuri de comunicare nonverbală:

- comunicarea nonverbală senzorială bazată pe ceea ce recepţionăm prin intermediul simţurilor: văz, auz, miros, simţul tactil şi gustativ;
- comunicarea nonverbală estetică care oferă date despre diferite emoţii artistice;
- comunicarea nonverbală bazată pe folosirea însemnelor (insigne, uniforme) şi a simbolurilor (grade, decoraţii).

Caracteristicile individuale de personalitate, de educaţie şi experienţa de viaţă sunt elemente ce trebuie luate în considerare în interpretarea corectă a limbajului nonverbal. Faţa este cea mai expresivă parte a corpului, de aceea expresia feţei, privirea, mimica şi zâmbetul costituie un mijloc de comunicare inestimabil. Gesturile, postura corpului şi comunicarea tactilă reprezintă alte elemente importante de comunicare nonverbală.

Limbajul paraverbal are în vedere în contextul comunicării următoarele aspecte: calitatea vocii, caracteristicile vocale, parametri vocali şi separatorii vocali. Ritmul prea rapid de exprimare poate genera neînţelegerea mesajului, iar cel prea lent plictiseala. Pauzele dintre propoziţii sau cuvinte pot fi folosite pentru a accentua anumite părţi, pentru a da timp de gândire, a anticipa sau a-l forţa pe interlocutor să spună cât mai mult.

Comunicarea prin imagini şi informatizarea actului medical îşi croiesc drum din ce în ce mai rapid în domeniul stomatologiei, creând premisele unei adevarate economii de timp, a standardizării şi realizării în condiţii optime, cu o precizie deosebită, a unor investigaţii paraclinice şi procedee de laborator. Calităţi ca prelucrarea rapidă a informaţiei, stocarea şi reactualizarea unui volum informaţional crescut oferite de informatizarea stomatologică, nu prezintă pericolul de a înlocui complet omul şi de a distruge relaţia medic-pacient, continuând să reprezinte doar un ajutor extrem de preţios şi de fidel.

Se pune însă problema: este medicul pregătit pentru o astfel de comunicare? Medicul stomatolog îşi va perfecţiona tehnica de lucru şi va privi pozitv acest nou tip de comunicare, lărgindu-şi sfera cunoştinţelor medicale, totul fiind spre binele pacienţilor săi. O astfel de comunicare este benefică pentru medic prin reducerea timpului de explicaţii şi lămuriri dar este şi în folosul pacientului în vederea unui stabilirii unui diagnostic şi a unui plan de tratament corect.

Se ridică o altă problemă: pacientul este pregătit pentru a recepţiona corect mesajul? Răspunsul la această întrebare este dat de gradul de instruire al pacientului, cultura, mediul social şi educaţia. Medicul stomatolog poate ajuta pacientul în vederea obţinerii unor informaţii corecte legate de stomatologie ajutându-l astfel să înţeleagă şi să comunice mai bine, pentru ca în final soluţia terapeutică aleasă şi rezultatul să fie cel dorit de medic dar şi cel aşteptat de pacient.

Erorile de comunicare în cadrul relaţiei medic-pacient pot induce efecte nedorite, contrare scopului terapeutic, definite ca iatrogenii prin comunicare, agravând starea de boala sau suferinţă a bolnavului. Erorile în strategia sistemului de comunicare au o pondere crescută în practica medicală.

În raportul dintre influenţele exercitate de mediul intern şi extern, echilibrul stabilit între structurile psiho-fiziologice, resursele organismului şi circumstanţele ambientale, devine vulnerabil şi fragil. Lipsa de comunicare duce la creşterea gradului de anxietate, pacientul devenind incapabil în luarea unei decizii.

Anxietatea stomatologică este percepută ca o tulburare difuză dar care paralizează, nascând continuu primejdii imaginare şi iminente, exagerând dificultăţile actului terapeutic. O altă sursă de angoasă este frica de necunoscut pe care pacientul o simte în special la inceperea unei noi relaţii medic-pacient sau când se încep proceduri terapeutice noi. Creşterea anxietăţii va produce o scădere a pragului de sensibilitate dureroasă şi o concentrare a pacientului asupra senzaţiilor şi funcţiilor propriilor organe, reacţii ce ţin de personalitatea pacientului.

Pe de altă parte un volum prea mare de informaţii poate depăşi capacitatea de înţelegere şi prelucrare a lor ceea ce reprezintă o altă sursă de stress informaţional.

Strategia comunicării poate fi bazată pe o matrice de minim 4 factori de influenţă:

- aspectul cantitativ, statistic al informaţiei comunicate
- aspectul semantic sau al limbajului utilizat
- caracterul pragmatic al sistemelor de aplicare şi al celor psihoterapeutice
- necesitatea coordonării comunicării verbale sau nonverbale cu acţiunea psihoterapeutică.

BIBLIOGRAFIE

1. Allport G.W., *Structura şi dezvoltarea personalităţii*, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1991, 231-262.

2. Brânzei P.,Boişteanu P., Chiriţă R., *Elemente de semiologie psihiatrică şi psihodiagnostic*, Ed. Psihomnia, Iaşi, 1995, 33-62.
3. Burlui V.,Morăraşu C., *Ergonomie stomatologică*, Ed. Apollonia, Iaşi, 1997, 135-155.
4. Iamandescu I. B., *Psihologia medicală*, Ed. Infomedica, Bucureşti, 1997, 149-180.
5. Maxim A., Balan A., Păsăreanu M., *Stomatologie comportamentală pediatrică*, Ed. Contact Internaţional, Iaşi, 1998, 125-144.
6. Şelaru M., *Polivalenţa condiţiei umane. Structuri temperamentale*, Ed. Dosoftei, Iaşi, 1996, 233-256.
7. Zlate M., *Eul şi personalitatea*, Ed. Trei, Bucuresti, 1999, 175-189.

NOUTĂŢI

STATINELE ŞI DEMENŢA

Prevalenţa demenţei este crescută la persoanele de peste 80 ani (15-20%). Arsenalul terapeutic pentru prevenirea şi tratamentul demenţei este foarte limitat. Prima menţiune referitoare la demenţă aparţine lui Otto Binswanger în 1894 care a descris leziunile ishemice extensive ale substanţei albe cerebrale la pacienţii cu deteriorare mentală şi psihică în cursul paraliziei sifilitice. Din 1950 demenţa (boala Alzheimer este forma cea mai frecventă alături de demenţa vasculară) a fost descrisă afectând atât vârstnicii cât şi uneori persoanele mai tinere. Termenul de demenţă vasculară introdus de Hachinski în 1974 a fost dovedit a fi determinat de multiplele infarcte cerebrale din substanţa albă periventriculară posibil de cauză aterosclerotică. Factorii de risc pentru demenţă vasculară sunt aceeaşi ca şi pentru accident vascular cerebral (fumat, HTA, vârstă înaintată, diabet zaharat, fibrilaţie atrială, cardiopatie ischemică, boală aterosclerotică periferică). Cel mai recent studiu asupra acestui aspect MRCCFAS (Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study) publicat în Lancet a arătat că cei mai mulţi pacienţi cu demenţă au o combinaţie de BA şi DV. 65% din cei examinaţi (autopsic) au prezentat plăci neuritice şi 81% au avut semne de de boală vasculară comparativ cu cei fără demenţă (33% respectiv 76%). Aceste date sugerează etiologia multifactorială a demenţei, în care atât factori vasculari cât şi dispoziţia amiloidă contribuie la declinul cognitiv cu vârsta. Într-un studiu recent încheiat (PROSPER) s-a arătat că tratamentul cu statine (pravastatin 40 mg/zi) ameliorează funcţia cognitivă la vârstnici peste 70 de ani reducând riscul de demenţă cu 70%. (Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRCCFAS), Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales, *Lancet*, 2001, 357,169-175)

F. Mitu

TOXINA BOTULINICĂ : INDICAŢII ŞI EFICIENŢĂ ÎN PATOLOGIA GASTROINTESTINALĂ

Articolul publicat de Mandal si Robinson este un foarte interesant review al utilizărilor toxinei botulinice în patologia gastrointestinală. Această punere la punct include o discuţie asupra mecanimului de acţiune al toxinei, indicaţiile terapeutice, eficacitatea tratamentului, dar şi efectele secundare, prezentate în funcţie de patologia tratată. În mod particular este dezbătută folosirea, deja larg acceptată, a injecţiilor cu toxină botulinică în tratamentul acalaziei, rezultatele pe termen scurt fiind recunoscute ca foarte bune. Sunt prezentate rezultatele impresionante ale unei singure injectări intrasfincteriene anale pentru tratamentul fisurilor anale cronice. Rata de vindecare este surprinzător de mare, în timp ce efectele secundare sunt minimale şi reversibile (Mandal A., Robinson R.J., Indications and efficacy of botulinum toxin in disorders of the gastrointestinal tract, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13 (5), 603-609).

G. Dimofte

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

ARTICOLE ORIGINALE

STUDIUL MECANISMULUI DE CAPTARE A Tc-99m MIBI PE CULTURI DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* ŞI DE CELULE NORMALE (FIBROBLASTE ŞI MIOCITE)

V. Rusu[1], Cipriana Ştefănescu[1], Ştefana Maria Rusu[2], Daniela Diculencu[3], Anica Iacobovici[4], Olivia Dorneanu[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
[1] Disciplina de Biofizică şi Medicină Nucleară
[2] Studentă anul III
[3] Disciplina de Microbiologie
[4] Disciplina de Biochimie

ASSESSMENT OF Tc-99m MIBI UPTAKE MECHANISM IN *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* AND NORMAL CELLS (FIBROBLASTES AND MYOCITES) CULTURES (Abstract) : One of the factors which can explain the scintigraphic Tc-99m MIBI positifs images in pulmonary tuberculosis could be the *Mycobacterium tuberculosis* radiotracer uptake ; this can be investigated *in vitro*, on cell culture, in comparison with normal cell types known to have high (myocites) or low (fibroblasts) uptake. *Mycobacterium tuberculosis* cultures were realised on Löwenstein Jensen medium, by standard methodology. Myocites and fibroblasts cultures were realized from neonatal rat hearts. Monolayer cells culture were incubated with a same 1.85 kBq/ ?1 Tc-99m MIBI concentration, at 37°C for 15, 60 and 90 minutes. The kinetic was stopped by rapidly washing the cells, with a 4°C physiological saline solution and than scrapped cells were counted for the uptaken radioactivity. The results show that radiotracer cellular uptake (reported at the protein concentration) in myocites was maximum at 60 minutes. Cellular uptake in fibroblasts was very low at all the intervals. In *Mycobacterium tuberculosis* a peak was observed after 15 minutes, the uptake being similar to that of 60 minutes incubated myocites, considered 100%. After 90 minutes the *Mycobacterium tuberculosis* uptake was smaller than the 15 minutes value (65.82%). In conclusion, *Mycobacterium tuberculosis in vitro* uptake results could explain the more positives scintigraphic images in BK positive patients obtain at 15 minutes, in comparison with the delayed images. **Key words** : *Mycobacterium tuberculosis*, Tc-99mMIBI UPTAKE, PULMONARY TUBERCULOSIS.

După cum se ştie, morbiditatea prin tuberculoză a crescut alarmant în ultimii ani, iar România se află de departe pe primul loc în Europa cu 120 de cazuri la 100.000 de locuitori (1). În aceste condiţii se constată o sporire semnificativă a numărului de lucrări care au ca subiect diagnosticul şi tratamentul tuberculozei.

Unul dintre aspectele abordate frecvent este reprezentat de utilizarea mijloacelor imagisticii pentru punerea în evidenţă a leziunilor pulmonare şi urmărirea evoluţiei acestora sub tratament. De regulă, leziunile pulmonare se pun în evidenţă prin tehnici de röntgendiagnostic (9, 15). Informaţiile obţinute pe această cale sunt de ordin structural. Deoarece, dimpotrivă, investigaţia scintigrafică permite obţinerea de date cu caracter funcţional, ea poate fi complementară celei radiologice. Mai mult, utilizând ca radiotrasor Techneţiu-99m legat de molecula vectoare hexakis metoxi-izobutil-izonitril (MIBI), care este captată la nivel celular, putem afirma că modificările pulmonare observate pe scintigramă vor evolua în strânsă relaţie cu caracteristicile funcţionale ale componentelor celulare pulmonare.

Ipoteza de lucru este următoarea : în condiţiile în care *Mycobacterium tuberculosis* captează semnificativ Tc-99m MIBI se poate stabili o relaţie între imaginea scintigrafică şi gradul de dezvoltare (infecţie cu bacili Koch) la nivel pulmonar.

În acest sens, a fost elaborat un protocol de lucru pentru studiul *in vitro* pe culturi de *Mycobacterium tuberculosis* al captării Tc-99m MIBI comparativ cu gradul de captare pe celule normale, miocite (cu captare demonstrată a fi intensă) şi fibroblaste (captare slabă) (3, 17).

MATERIAL ŞI METODĂ

Culturile celulare

Captarea Tc-99m MIBI a fost urmărită pe culturi (în monostrat la confluenţă) de celule normale (miocite şi fibroblaste) provenite din cord de şobolan nou-născut şi pe culturi de *Mycobacterium tuberculosis* realizate pe mediu Löwenstein-Jensen (timp de 21 de zile) (2) (fig. 1).

Miocitele si fibroblastele cardiace au fost prelevate de la şobolani Sprague-Dawley, de 2-4 zile. Schematic, tehnica de preparare a culturilor celulare este prezentată în fig. 2.

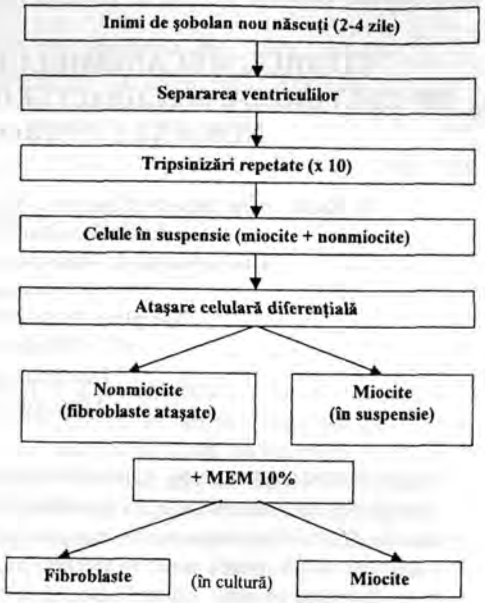

Inimi de şobolan nou născuţi (2-4 zile)
Separarea ventriculilor
Tripsinizări repetate (x 10)
Celule în suspensie (miocite + nonmiocite)
Ataşare celulară diferenţială
Nonmiocite (fibroblaste ataşate)
Miocite (în suspensie)
+ MEM 10%
Fibroblaste
(în cultură)
Miocite

Fig. 1. Etapele de preparare a culturilor de mioblaste şi fibrocite

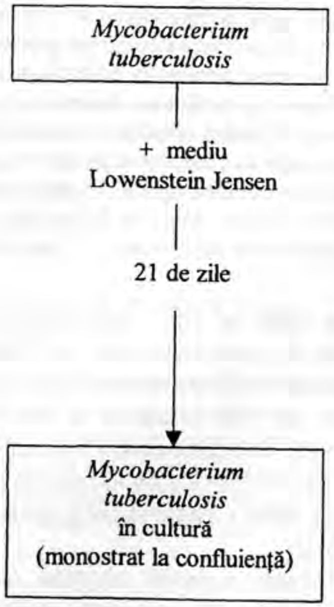

Mycobacterium tuberculosis
+ mediu Lowenstein Jensen
21 de zile
Mycobacterium tuberculosis în cultură (monostrat la confluenţă)

Fig. 2. Etapele de preparare a culturilor de *Mycobacterium tuberculosis*

INCUBAREA CU RADIOTRASOR

Tc-99m sesta MIBI a fost preparat utilizând tetrakis (2-metoxi-isobutil-isonitril) Cu(I) tetrafluoroborat, aflat în formă liofilizată, sub forma de kit. Soluţia a fost diluată la o concentraţie corespunzătoare unei activităţi de 1,85 kBq/ml Tc-99m MIBI.

Celulele au fost incubate cu această concentraţie de Tc-99m MIBI, folosind câte trei cutii Petri pentru fiecare tip celular. Incubarea a fost oprită prin spălarea rapidă a celulelor, de trei ori, cu ser fiziologic rece (la 4°C). Celulele au fost apoi preluate în ser fiziologic pentru a măsura radioactivitatea captată (fig.3). S-a determinat concentraţia proteinelor prin metoda Lowry (21).

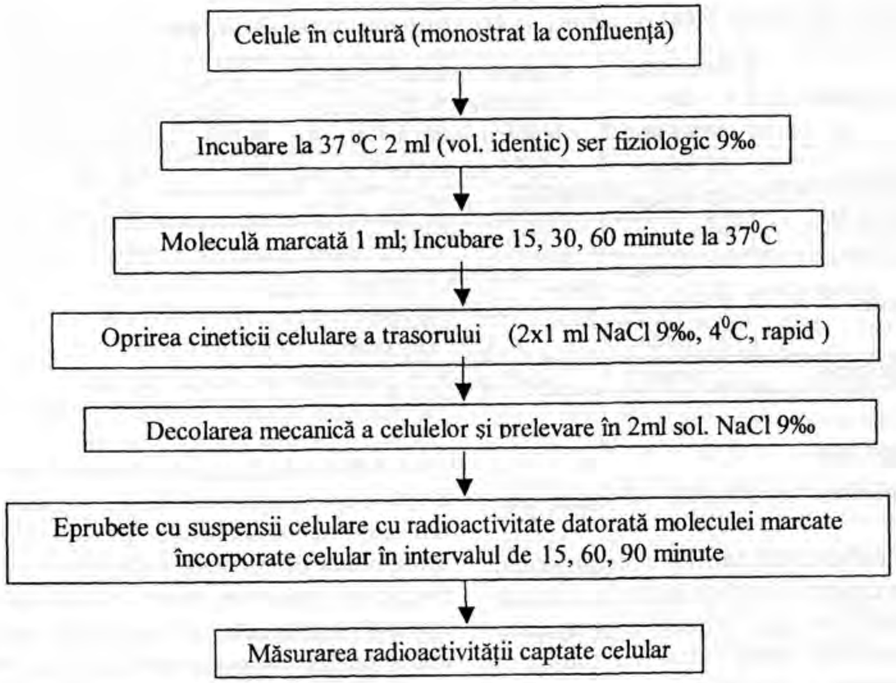

Celule în cultură (monostrat la confluenţă)
Incubare la 37 °C 2 ml (vol. identic) ser fiziologic 9‰
Moleculă marcată 1 ml; Incubare 15, 30, 60 minute la 37°C
Oprirea cineticii celulare a trasorului (2x1 ml NaCl 9‰, 4°C, rapid)
Decolarea mecanică a celulelor şi prelevare în 2ml sol. NaCl 9‰
Eprubete cu suspensii celulare cu radioactivitate datorată moleculei marcate încorporate celular în intervalul de 15, 60, 90 minute
Măsurarea radioactivităţii captate celular

Fig. 3. Protocol de incubare a culturilor celulare cu Tc-99m MIBI

S-a incubat, de asemenea, mediu de cultură fără *Mycobacterium Tuberculosis* împreună cu radiotrasorul, pentru a măsura legarea eventuală a radiotrasorului de diferite componente ale mediului de cultură.

REZULTATE

Rezultatele au fost exprimate în procente din totalul radioactivităţii per mg proteine şi în comparaţie cu captarea miocitară, considerată 100%. Comparaţiile statistice au fost făcute folosind testul *t Student* pentru date împerecheate.

Captarea diferită a trasorului pe diferite tipuri de culturi celulare este prezentată în tabelul I. Rezultatele au fost corectate pentru scăderea radioactivităţii Tc-99m MIBI.

Captarea Tc-99m MIBI la nivelul miocitelor a fost maximă la 60 minute, ceea ce confirmă datele existente în literatura de specialitate (3, 17, 21).

La nivelul fibroblastelor captarea radiofarmaceuticului a fost foarte scăzută pentru toate cele trei intervale de incubare.

La nivelul *Mycobacterium tuberculosis* s-a înregistrat un vârf după 15 minute, captarea ajungând aproape la acelaşi nivel cu cea a miocitelor, considerată 100%. La 90 minute s-a constatat o captare mai mică, 65,82% din captarea de la 15 minute ; această valoare este mai mare decât cea înregistrată la 60 minute, care reprezintă 45,82% din captarea de la 15 minute.

Aceste rezultate ar putea avea valoare pentru studiul intervalelor optime de timp în realizarea scintigrafiei cu Tc-99m MIBI la pacienţii cu tuberculoză pulmonară şi în interpretarea diferenţelor obţinute în gradele de pozitivitate ale imaginilor scintigrafice.

TABELUL I

Captarea de Tc-99m MIBI pe culturi de *Mycobacterium tuberculosis*, miocite şi fibroblaste

Celule	*Intervalul de incubare*	*Captare relativă (cpm/µg proteine, % din totalul radioactivităţii, vs miocite)*	*Captare relativă (% în comparaţie cu miocitele considerate 100%)*
Mycobacterium tuberculosis	15 minute	0,0395 ±0,0057p <0,001	106,47
	60 minute	0,0181 ±0,0026p <0,02	48,79
	90 minute	0,026 ±0,0042p <0,005	55,52
Miocite	15 minute	0,0342 ±0,0023	100
	60 minute	0,0371 ±0,0051	
	90 minute	0,0252 ±0,0039	
Fibroblaste	15 minute	0,0149 ±0,0025 p<0,001	40,70

DISCUŢII

Explicarea rezultatelor obţinute presupune:

- înţelegerea structurii şi a mecanismului de captare a moleculei de radiofarmaceutic pe tipuri celulare deja studiate.
- corelarea acestor date cu informaţii privind caracteristicile peretelui *Mycobacterium tuberculosis*.

MECANISMUL DE CAPTARE CELULARĂ A Tc-99m MIBI

Printre moleculele vectoare de Techneţiu utilizate în scintigrafia clinică, clasa complexelor hexakis (alkil isonitril) include compuşi organometalici ai Tc-99m, cationi monovalenţi cu caracter lipofil variabil, în funcţie de natura radicalilor alkil intramoleculari (17). Moleculă lipofilă, Tc-99m MIBI poate traversa pasiv, în baza gradientului de concentraţie, mediul hidrofob intramembranar (atât pentru membrana plasmatică, cât si pentru cea mitocondrială). Molecula fiind însă încărcată electric (o singură sarcină pozitivă, globală, delocalizată), pasajul transmembranar se va putea realiza doar în baza gradientului electrochimic, în funcţie de potenţialul membranar şi în acord cu ecuaţiile lui Nernst (3, 14, 21).

Concentraţia intracitoplasmatică a radiofarmaceuticului a fost găsită de cinci ori mai mare decât concentraţia sa extracelulară (3). După traversarea membranei plasmatice, molecula se acumulează în mitocondrii, transportată de asemeni pasiv, prin acelaşi mecanism, prin membrana mitocondrială. Această acumulare mitocondrială poate atinge de 300 ori concentraţia sa citosolică (4, 5, 18) şi depinde de ambele potenţiale membranare, plasmatic şi mitocondrial.

Efluxul Tc-99m MIBI pare a fi mediat, cel puţin parţial, de o proteină globală a membranei plasmatice, glicoproteina MDR-1 (multidrug resistance glicoprotein, 1, 7, 8, 12, 23, 24).

Miocitele şi fibroblastele sunt tipuri de celule cu activitate mitocondrială extremă. S-a demonstrat (3, 21) că miocitele au potenţiale membranare plasmatice şi mitocondriale, precum şi volum mitocondrial mult mai mare decât fibroblastele; de fapt, aceste celule au mitocondriile cele mai active dintre celulele normale, contrar fibroblastelor, care se află la limita inferioară. Aceasta poate fi o explicaţie a fixării crescute a radiotrasorului. Se poate considera că diferenţa de fixare dintre cele două tipuri celulare reprezintă variaţia maximă în cazul celulelor normale.

Factorii de dependenţă a acumulării intracelulare a complexelor monovalente cationice lipofile ale Tc-99m se pot încadra deci în două categorii:

Caracteristici moleculare (gradul de lipofilie, poziţia sarcinii electrice globale, aranjarea atomilor în moleculă şi tipul de legături care condiţionează forma moleculei).

Caracteristici celulare (potenţialele membranare plasmatice şi mitocondriale, care par a fi factorul cel mai important; raportul mitocondrial volum/suprafaţă: dacă volumul este mare, captarea poate fi, de asemenea, mare, dacă suprafaţa este mică, retenţia este prelungită; diferenţele de permeabilitate ale membranei plasmatice, forma celulară, diferiţi inhibitori specifici ai transportului cationic transmembranar nu par a influenţa semnificativ acumularea intracelulară a Tc-99m MIBI.

CARACTERISTICI ALE PERETELUI *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Explicaţia captării Tc-99m MIBI pe *Mycobacterium tuberculosis* depinde de următoarele caracteristici bacteriene:

Lipofilia peretelui bacterian. În general, structura biochimică a tuturor micobacteriilor se caracterizează printr-un mare conţinut de lipide 20 - 45% din greutatea uscată, iar în particular *Mycobacterium Tuberculosis* conţine 60% lipide. Conţinutul în lipide este direct proporţional cu gradul de patogenitate (10, 16).

În esenţă, componentele peretelui micobacterian sunt reprezentate de: fosfolipide (cardiolipina, fosfatidil-etanolamina, fosfatidilinositolul); acizi micolici - peste 50% din cantitatea de lipide -, constituenţi acido--rezistenţi (acizi graşi cu lanţuri lungi, ramificate, cu greutate moleculară mare, care apar sub forma unei reţele insolubile ce înconjoară bacteria, reţea la care participă şi alţi compuşi macromoleculari nelipidici); glicolipide (cord-factorul, dimicolatul de trehaloză), sunt în raport direct proporţional cu gradul de virulenţă; micozidele sunt glicolipide şi peptidoglicolipide, unele având rol de receptor. Peptidoglicolipidele sunt reprezentate de ceara D. Concentraţia sa este mai ridicată (6-8% din greutatea uscată) la tulpinile virulente faţă de 2% la cele avirulente (11, 13). Proteinele au diferite greutăţi moleculare, mobilităţi electroforetice, antigenicităţi, activităţi specifice. Componentele polizaharidice au o structură complexă, care se amplifică prin legarea lor cu lipidele şi proteinele micobacteriene.

În afară de aceste componente, *Mycobacterium tuberculosis* este capabil să sintetizeze o varietate de alţi compuşi asociaţi cu peretele extern celular. Aceştia includ sulfatide, care ar putea fi implicate în virulenţa *Mycobacterium tuberculosis* deoarece ele cauzează imposibilitatea fuziunii fagozomului cu lizozomul în macrofagele infectate. *Mycobacterium tuberculosis* conţine, de asemenea, substanţe care cresc impermeabilitatea peretelui celular micobacterian, cum ar fi triacilgliceroli şi dimicocerонate.

Din cauza grosimii peretelui şi a conţinutului crescut în lipide acesta este în general impermeabil pentru moleculele hidrofile. Totuşi, proteinele prezente în perete funcţionează ca sisteme de transport ce lasă câteva molecule hidrofile să treacă (19, 20).

Absenţa mitocondriilor face ca toţi ceilalţi parametri dependenţi de acestea, cum ar fi raportul mitocondrial volum/suprafaţă să nu mai fie luaţi în discuţie). Radiofarmaceuticul traversează peretele celular şi se acumulează intracitoplasmatic.

Cu privire la diferenţa de potenţial dintre cele două feţe ale peretelui celular, nu există date exacte în literatura de specialitate.

În experimentul nostru, volumul celular nu influenţează rezultatele deoarece acestea sunt prezentate raportate la cantitatea de proteine.

CONCLUZII

Mycobacterium tuberculosis prezintă o captare semnificativă a Tc-99m MIBI *in vitro*. Captarea radiofarmaceuticului este semnificativ mai mare la 15 minute comparativ cu alte intervale de incubare: 60 minute (45,82%) si 90 minute (65,82%). Nivelul de captare la 15 minute este asemănator celui de la celulele normale cu captarea cea mai mare (miocitele).

Rezultatele obţinute sunt utile pentru studiul *in vivo* în cazul scintigrafiei cu Tc-99m MIBI în tuberculoza pulmonară. Este probabil ca imaginile care prezintă o fixare mai mare la 15 minute a radiotrasorului comparativ cu fixare la 60 minute să prezinte o cantitate mai mare de *Mycobacterium tuberculosis* la nivelul leziunilor.

Există posibilitatea ca şi alte elemente ale leziunii tuberculoase să fixeze Tc-99m MIBI, ceea ce ar explica prezenţa imaginilor scintigrafice pozitive la 60 minute la pacienţii BK pozitivi, dar şi la pacienţi BK negativi.

Din punct de vedere practic datele obţinute ar putea fi utile atât în diagnosticul scintigrafic al tuberculozei pulmonare (în relaţie cu imaginile radiologice) cât şi în urmărirea modificărilor produse ca urmare a tratamentului şi deci a evoluţiei bolii.

Acest studiu face parte dintr-un contract (nr. 142 RBF) care investighează captarea Tc-99m MIBI in vitro şi in vivo la pacienţii cu tuberculoză pulmonară, finanţat de International Atomic Energy Agency-Viena.

BIBLIOGRAFIE

1. Bengisun J.S., Karnak D., Palabiyikoglu I., Saygun N., Mycobacterium tuberculosis drug resistance in Turkey 1996-1997, *Scand J Infect Dis*, 2000, 32(5), 507-510.
2. Bîlbîie V., N.Pozsgi, *Bacteriologie medicală*, vol.II, Ed. Medicală, Bucureşti, 1985, 523-524.
3. Carvalho P.A., Chiu M.L. et al., Subcellular distribution and analysis of Tc-99m MIBI in isolated perfused rat hearts, *J Nucl Med*, 1992, 33(8), 1516-1522.
4. Chiu M.L., Kronague J.F., Piwnica-Worms D., Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of Hexakis (2-Methoxy Isobutilisonitrile) Technetium (I) in cultured mouse fibroblasts, *J Nucl Med*, 1990, 31 (10), 1646-1653.
5. Crane P., Laliberte R. et al., Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium-99m sestamibi myocardial retention, *Eur J Nucl Med,* 1993, 20, 20-25.
6. Degirmenci B., Kilinc O., Cirak K.A., Capa G., Akpinar O., Halilcolar H., Durak H., Technetium-99-m-tetrofosmin scintigraphy in pulmonary tuberculosis, *J Nucl Med*, 1998, 39 (12), 2116-2120.
7. Drobniewski F., Watterson S., Wilson S., Harris G., A clinical, microbiological and economic analysis of a national service for the rapid molecular diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance in Mycobacterium tuberculosis, *J Med Microbiol*, 2000, 49 (3), 271-218.
8. Heym B., Saint-Joanis B., Cole S., The molecular basis of isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis, *Tubercul Lung Dis,* 1999, 79 (4), 267-271.
9. Kao C.H., Shen Y.Y., Lee J.K., Effects of smoking on pulmonary uptake of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile durind myocardial perfusion imaging, *J Nucl Cardiol*, 1999, 6 (1), 29-32.
10. Kumar R., Kullar S., Marwah A., Barai S., Malhotra A., 99mTc-tetrofosmin scintigraphy in management of pulmonary tuberculosis, *J Nucl Med*, 2000, 41 (6), 1120.
11. Lobacheva O.V., Evguschenko G. V., Cellular composition of bronchopulmonary lavage fluid in pulmonary tuberculosis, *Probl Tuberk*, 1998, 3, 32-36.
12. Loiez-Durocher C., Vachée A., Lemaitre N., Drug resistance in Mycobacterium tuberculosis : diagnostic methods, *Ann Biol Clin*, 2000, 58 (3), 291-297.
13. Masjedi M.R., Jamaati H.R., Amin F.K., Velayati A.A., Detection of Mycobacterium tuberculosis in bronchial washing of smear- positive patients after sputum conversion, *Monaldi Arch Ches Dis*, 2000, 55 (3), 212-215.

14. Maublant J., Tc-99m MIBI , in : *Radiopharmaceutiques. Chimie des radiotraceus et applications biologiques*, eds. Comet M., Vidal M., Ed. Presses Universitaires de Grenoble, Grenoble,1998, 467-478.
15. Navio P.,Jimenez D., Perez-Rodriguez E., Gaudo J., Lastra E., Valino J., Atipical locations of pulmonary tuberculosis and the influence of roentgenographic patterns and sample types in its diagnosis, *Respiration,* 1997, 64 (4), 296-299.
16. Onsel C., Sonmezoglu K., Camsari G., Atay S., Erdil Y. T., Uslu I., Uzun A., Technetium-99m-MIBI scintigraphy in pulmonar tuberculosis, *J Nucl Med*, 1996, 37 (2), 233-238.
17. Piwnica-Worms D.,Chiu M.L.,Kronague J.F., Membrane potential-sensitive retention of Tc-99m MIBI in cultured heart cells, *Radiology*,1989,173(P), 281.
18. Piwnica- Worms D., Kronague J.F. et al., Effect of metabolic inhibition on technetium-99m MIBI kinetics in cultured chick myocardial cells, *J Nucl Med,* 1990, 31 (4), 464-472.
19. Sigaev A.T., Gedymin L.E., A comparison of clinico-scintigraphic studies with the morphological changes in the lungs in destructive tuberculosis, *Probl Tuberk*, 1996, 4, 26-31.
20. Slayden R.A., Barry C.E., The genetics and biochemistry of isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis, *Microbes Infect,* 2000, 2 (6), 659-669.
21. Ştefănescu C., Boişteanu D., Diculencu D., Rusu V., Iacobovici A., Dorneanu O., Răileanu I., *In vitro* assessment of 99mTc MIBI uptake in *Mycobacterium tuberculosis* cultures, *EJNM,* 2001, 28, 8, 1044.
22. Ştefănescu C., V. Rusu, Radiopharmaceuticals Cellular Uptake Mechanisms, *Roumanian J. Biophys*, 1996, 5, 24-32.
23. Stepanshina V.N., Panfertsev E.A., Mitrofanova G.N., Korobova O.V., Stepanshin I.G., Shemiakin IG, Medvedeva IM, Molecular mechanisms of Mycobacterium tuberculosis resistance to rifampicin and isoniazid, *Probl Tuberk*, 2000, 4 (1), 32-36.
24. Taniguchi H., Molecular mechanisms of multidrug resistance in Mycobacterium tuberculosis, *J UOECH*, 2000, 22 (3), 269-282.

NOUTATE

MUCOASA COLONICĂ HIPERPLAZICĂ ADIACENTĂ CANCERULUI DE COLON INDUCE ANGIOGENEZA

Studiul a fost iniţiat pentru a evalua rolul mucoasei colonice hiperplazice adicente cancerului de colon în angiogeneza tumorală. Au fost evaluate specimenele chirurgicale la 74 de pacienţi cu cancer de colon (40 stadiul Duke's B şi 34 stadiul Duke's C). Piesele au fost evaluate imunohistochimic pentru expresia moleculelor proliferative si angiogenice. Mucoasa colică adiacentă cancerelor colice stadiul Duke's C (nu şi Duke's B) au prezentat un index crescut de legare pentru Ki-67 pecum şi o expresie amplificată pentru receptorii EGF şi TGF-a, faţă de mucoasa colică aflată la distanţă de tumoră. Nivelul de expresie ale factorului de creştere endotelială vasculară, factorului de creştere fibroblastică, interleukinei 8, precum şi densitatea vasculară în mucoasa adiacentă tumorii a fost similare cu cele găsite în tumoră şi mult mai mici faţă de mucoasa normală. Aceste rezultate se corelează cu datele experimentale pe şoareci care constată apariţia hiperplaziei după injectarea în peretele cecal de celule tumorale colice metastatice umane sau murine. Modificări similare ale factorilor de creştere au fost corelate direct cu gradul de hiperpazie. Aceste date sugerează că celulele cancerului colonic uman metastatic pot induce hiperplazia mucoasei colice adiacente, care la rândul său produce molecule cu rol angiogenic care ar facilita agiogeneza neoplazică. (Kuniyasu H., Yasui W. et al., Fidler I.J., Induction of angiogenesis by hyperplastic colonic mucosa adjacent to colon cancer, *Am J Pathol*, 2000, 157 (5), 1523-1535)

G. Dimofte

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

CONTRACTILE EFFECTS OF INTRACELLULARLY ADMINISTERED ANGIOTENSIN II ARE PARTIALLY DEPENDENT ON MEMBRANE RECEPTORS INTERNALIZATION IN ISOLATED RAT AORTA

Gh. Petrescu[1], M. Costuleanu[2], Simona Mihaela Slătineanu[1], Liliana Foia[3], Natalia Costuleanu[3], Angela Costuleanu[1]
University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa" Iasi
School of Medicine
1 Department of Physiology
School of Stomatological Medicine
2 Department of Pathophysiology
3 Department of Biochemistry

CONTRACTILE EFFECTS OF INTRACELLULARLY ADMINISTERED ANGIOTENSIN II ARE PARTIALLY DEPENDENT ON MEMBRANE RECEPTORS INTERNALIZATION IN ISOLATED RAT AORTA (Abstract): In the present study we used the isolated rat aorta as a model to characterize the modulation of contractile effects of extra- and intracellularly administered angiotensin II by dithiothreitol (DTT) and hyperosmotic sucrose. DTT inactivation of AT_1 receptor as well as disruption of the clathrin-coated pits by hyperosmotic sucrose significantly inhibited the contraction induced by intracellularly administered AII. We suggest that these intracellular effects of angiotensin peptides are associated with AT_1 receptor activation/internalization and may thus be part of the mechanism of angiotensin peptides direct contractile effects in the vascular smooth muscle. **Keywords**: ANGIOTENSIN II, LIPOSOMES, AT_1 RECEPTOR INTERNALIZATION

Classically, AII initiates cellular responses by activation of type 1 (AT_1) and type 2 (AT_2) angiotensin receptors. AII binding causes rapid internalization of the AT_1 receptor, independent of G protein activation but strongly dependent on the presence of a serine-threonine-rich region in the cytoplasmic tail (9). The internalized ligand-receptor complex may contribute to sustained signal generation by AT_1 and/or to intracellular accumulation of AII.

Liposomes proved able to deliver their content, including peptides and proteins, to the cytoplasm of tracheal (3) or vascular smooth muscle cells (5, 1). We used the isolated rat aorta as a model to characterize the modulation by dithiothreitol (DTT) and hyperosmotic sucrose of contractions induced by AII and AII-filled liposomes.

METHODS

Liposome preparation

The liposomes used in this study were prepared from egg phosphatidylcholine (Sigma, type X - E) (12.5 mg lipid per ml of solution to be incorporated), by a modification of the method previously described (10). Phosphatidylcholine was rotary evaporated under negative pressure from a chloroform solution, to form a thin film on the walls of a 50-ml round-bottomed flask. After the last obvious traces of solvent had been removed, rotary evaporation was then continued for 15 min, followed by drying for another 15

min under a stream of nitrogen. Then a small number of 0.5-mm glass beads were added. The appropriate volume of solution to be incorporated was added, the flask was closed with a rubber stopper and vigorously vortexed for a few minutes. Control liposomes contained only NaCl 25 mM solution (pH adjusted to 7.2 with NaOH). The same solution was used to prepare liposomes containing 1 mM AII. In order to remove the non-incorporated solutes, all liposome batches were subjected to dialysis in NaCl 25 mM solution (pH adjusted to 7.2 with NaOH), 1 to 1000 volume ratio, for 120 min, the saline being exchanged every 30 min. To verify the removal by dialysis of angiotensin peptide from the liposome suspension we used a HP 8453 UV-VIS diode-array spectrophotometer and the General Purpose UV-Visible Software (Hewlett-Packard). Proteins were quantified after ultracentrifugation of dialysed liposome suspension using the Folin-Lowry method and l = 600 nm as wavelength (13). None of the batches tested presented detectable amounts of extraliposomal angiotensin peptides. The encapsulation efficiency of the above liposomes was also spectrophotometrically calculated. The absorbance at 600 nm was measured immediately after preparation and ultracentrifugation of undialyzed suspensions as compared to the respective absorbance of angiotensin peptide solution. The obtained encapsulation efficiency for angiotensin II was 12 ± 5 %.

Tissue preparation

To obtain the aortic rings, male albino rats (150-200 g body weight) were decapitated and exsanguinated. The descending thoracic aorta was rapidly removed and cleaned of connective tissue in Krebs-Henseleit solution (at 37°C) of the following composition (mM): NaCl 118, KCl 4.8, $CaCl_2$ 2.5, $MgSO_4$ 1.6, KH_2PO_4 1.2, $NaHCO_3$ 25, glucose 5.5; pH 7.4. Each aorta, without endothelium (removed by gentle rubbing with a smooth softwood stick), was cut into rings, 2 mm wide. Individual rings were then mounted between hooks in 2-ml tissue chambers containing the Krebs-Henseleit solution at 37°C, bubbled continuously with 95 % O_2 + 5 % CO_2. A resting tension of 2 g was applied to each ring, then allowed to equilibrate for 1 h before the start of the experiment. Changes in isometric tension were displayed using a force transducer, a PC-LPM-16 multifunctional I/O board and NiDaqWin software (National Instruments). The study conforms to the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals published in 1996 by the U.S. National Academy of Sciences and approved by the Ethics Committee of the University of Medicine and Pharmacy "Gr. T.Popa" Iasi.

Experimental design

The experiments were performed only in endothelium-denuded preparations with a stable baseline tension. After the equilibration period, the rat aorta rings were repeatedly stimulated with 40 mM K^+ till two consecutive contractions differing by less than 10 % were obtained. At the plateau of one preparative contraction the efficient removal of endothelium was tested by the absence of relaxation in response to 10 mM carbachol. The amplitude of the last 40 mM K^+-induced contraction was considered as control (100 %) for further treatments. The angiotensin peptide (1 mM, maximal effect) and other compounds were added to the organ bath in a maximal volume of 20 ml from stock solutions. AII-containing liposomes (1 mM in aqueous solution) were added to the organ bath in a volume ratio of 1/4. The pretreatments with DTT (an inactivator of AT_1 receptors) and 50 mM sucrose (a disruptor of clathrin-coated vesicles) were performed 15 min before the addition of AII or AII-filled liposomes.

In order to verify the liposome stability we also tested the effects of ultracentrifuged

Krebs-Henseleit solution, obtained after each batch was maintained for 15, 30, 45 and 60 min in experimental conditions.

Expression of results and statistical analysis

The obtained results are expressed as percentage of the control contraction (K^+, 40 mM) (mean ± S.E.M, n = 6) or other proper controls when specified. Rings from different animals were used to obtain the number of experiments. From one animal a ring was used only once for experimental procedure. Statistical significance was tested using One Way ANOVA completed with Student-Newman-Keuls method (SigmaStat software, Jandel Corporation). $p < 0.05$ was considered statistically significant in all cases.

RESULTS

Extracellular administration of 1 mM AII induced a contraction of 31.95 ± 3.06 % (n = 6, $^{\$}p < 0.05$, as compared to control contraction induced by K^+ 40 mM). No contractions were observed for control liposomes or for ultracentrifuged dialyzed liposome suspensions. At the same time, ultracentrifuged Krebs-Henseleit solution did not induce contractions in isolated aorta rings (tested at 15, 30, 45 or 60 min). The administration of L_{AII} (1 mM in aqueous solution) induced a contraction of 25.65 ± 3.09 % (n = 6, $^{\$}p < 0.05$) as compared to control contractions induced by K^+ (40 mM). Administration in pre-treatment of DTT reduced the AII-induced contraction to 18.06 ± 3.75 % (by 43 %). Hyperosmotic sucrose inhibited the AII contractile effects to 15.97 ± 2.95 % (by 50 %). Both types of effects are significantly different as compared to control contraction ($^{\$}p<0.05$) as well as to AII contractile effects ($^{*}p < 0.05$) (fig. 1A).

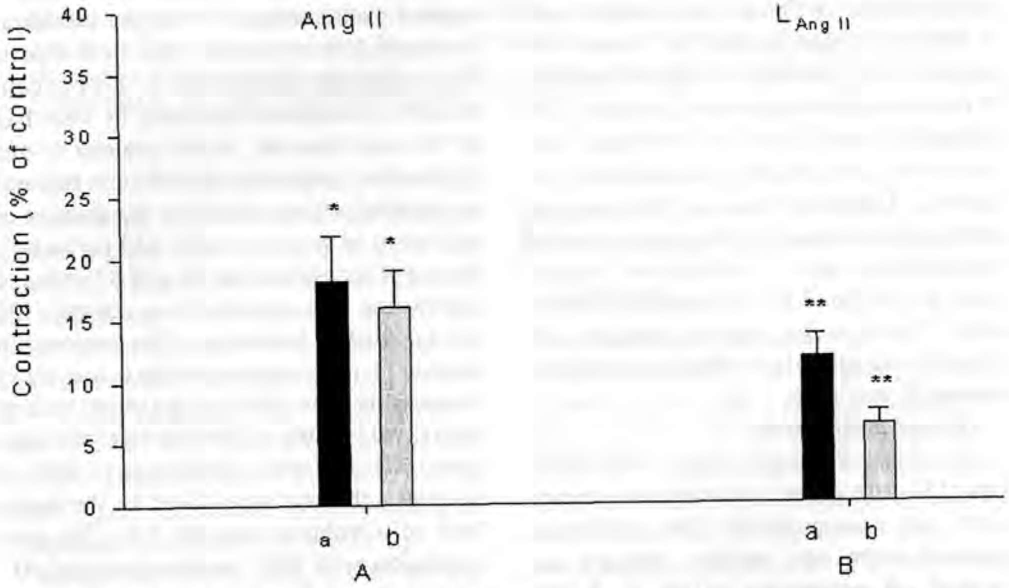


Fig. 1. The effects of pre-treatment with dithiotreitol (DTT, 10 mM) (a) and hyperosmotic sucrose (50 mM) (b) on AII (A) and L_{AII} (B)-induced contractions. Results are expressed as % of the control contraction induced by K^+ 40 mM (mean ± S.E.M., n = 6). The confidence level was considered as being $p < 0.05$ whether compared to control contraction ($^{\$}$), to AII-induced effects (*) or to intraliposomal AII (**). We used One Way ANOVA completed with Student-Newman-Keuls method. L_{AII} represents liposome-entrapped AII.

On the other side, the effects on intracellular administered AII are shown in figure 1B. Administration in pre-treatment of DTT reduced the L_{AII}-induced contraction to 11.82 ± 1.86 % (by 53 %). Hyperosmotic sucrose also inhibited the L_{AII} contractile effects to 6.25 ± 1.16 % (by 75 %). Both effects are significantly different as compared to control contraction ($^{\$}p<0.05$) as well as to L_{AII} contractile effects ($^{**}p < 0.05$). The effects of all the above pre-treatments were expressed as average values (n = 6).

DISCUSSION

AII receptors are present in several organs where the peptide can elicit contractile responses that are not physiologically controlled by circulating AII (2). Internalization of AII has been reported in various cells of vascular, adrenal and renal origin, which express high levels of AT_1 receptor. Sequestration of AII in endothelial and smooth muscle cells, adrenal glomerulosa cells, rat cardiac and VSMC and norepinephrine-containing cells of the rat adrenal medulla may permit storing and paracrine/autocrine actions (9). At the same time, intracellular formation of AII has been suggested in rat proximal tubular and juxtaglomerular cells (11). Furthermore, there are some documented actions of intracellular AII, such as the increase of $(Ca^{2+})_i$ in the microinjected VSMC and then in cells in the immediate neighborhood (7), regulation of the inward calcium current in single myocytes isolated from adult rat ventricle (4) and contraction in isolated rat aorta (1, 12).

To further verify the involvement of plasma membrane AT_1 receptors in the effects of intracellular angiotensin peptides we used DTT. As known, DTT is inhibiting AII binding to AT_1 and can enhance the affinity of AT_2 receptor subtypes for AII (8). Our results show that DTT significantly reduces the AII- induced extra- or intracellular contractile effects. Thus, we suggest that AT_1 receptor internalization is involved in the intracellular effects of angiotensin peptides.

AT_1 receptor internalization is independent of G protein activation, is preceded or regulated by phosphorylation of the cytoplasmic tail of the molecule and occurs *via* clathrin-coated endocytic vesicles, although does not depend on dynamin or b-arrestin (9). Disruption of the structure of the clathrin coat with hyperosmotic sucrose strongly inhibits the AT_1 receptor internalization (6). The strong blocking effect of hyperosmotic sucrose on intracellular AII-induced contractions in our experiments clearly suggests that AT_1 receptor internalization via clathrin-coated pits is involved in these intracellular AII contractile effects. These results seem to be in contrast with those obtained by others (1). They suggested that intracellular AI, AII and saralasin contractile effects in rat aorta rings are mediated *via* intracellular receptors with a distinct pharmacological profile from plasma membrane AT_1 receptor. Our results and their results may be reconciled considering that, once internalized, AT_1 membrane receptor pharmacological properties are modified. If AT_1 receptor internalization is entirely or partially responsible for the observed intracellular AII contractile effects remain to be clarified, as well as the role of plasma membrane AT_1 receptor internalization in sustained signal generation and its relationship to cytoplasmic and nuclear AII receptors.

ACKNOWLEDGEMENTS

The expert technical assistance of Mr. Adrian Zosin is greatly appreciated. These studies were partially supported by funds from Romanian National Ministry of Education and Research (grants no. 9/1998, 55 / 1999, 699/2000, 2001 and C248).

REFERENCES

1. Brăiloiu E., Filipeanu C.M., Tica A., Toma C.P., De Zeeuw D., Nelemans S.A., Contractile effects by intracellular angiotensin II via receptors with a distinct pharmacological profile in rat aorta, *Br J Pharmacol*, 1999, 126, 1133-1138.
2. Catt K.J., Angiotensin II receptors, in *The renin-angiotensin system*, eds. Robertson J.S., Nicholls M.G., Ed. Gower Medical Publishing, London-New York, 1993, 12.1-12.14.
3. Costuleanu M., Brăiloiu E., Filipeanu C.M., Bălţatu O., Slătineanu S., Săilă L., Nechifor M., Brănişteanu D.D., Effects of liposome - entrapped platelet - activating factor in the isolated rat trachea, *Eur J Pharmacol*, 1995, 281, 89-92.
4. De Mello W.C., Intracellular angiotensin II regulates the inward calcium current in cardiac myocytes, *Hypertension*, 1998, 32, 976-982.
5. Filipeanu C.M., Brăiloiu E., Petrescu G., Nelemans S.A., Extracellular and intracellular arachidonic acid - induced contractions in rat aorta, *Eur J Pharmacol*, 1998, 349, 67-73.
6. Griendling K.K., Delafontaine P., Rittenhouse S.E., Gimbrone M.A.Jr., Alexander R.W., Correlation of receptor sequestration with sustained diacylglycerol accumulation in angiotensin II - stimulated cultured vascular smooth muscle cells, *J Biol Chem*, 1996, 262, 14555-14562.
7. Haller H., Lindschau C., Quass P., Luft F.C., Intracellular actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells, *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10, S75-S83.
8. Hong K.W., Rhim B.Y., Shin Y.W., Yoo S.E., Characterization of PD 121981- and CGP 42112-induced unmasking of low concentration effects of angiotensin II in rabbit abdominal aorta, *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 271, 1591-1596.
9. Hunyady L., Molecular mechanisms of angiotensin II receptor internalization, *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10, S47-S56.
10. Kirby C.J., Gregoriadis G., A simple procedure for preparing liposomes capable of high encapsulation efficiency under mild conditions, in *Liposome Technology*, 2nd ed., vol I, eds. Gregoriadis G., Ed. CRC Press, Boca Raton, FL, 1993, 19-28.
11. Mercure C., Ramla D., Garcia R., Thibault G., Deschepper C.F., Reudelhuber T.L., Evidence for intracellular generation of angiotensin II in rat juxtaglomerular cells, *FEBS Lett*, 1998, 422, 395-399.
12. Petrescu Gh., Costuleanu M., Slătineanu S.M., Costuleanu N., Costuleanu A., Cernucan D.L., Intracellular angiotensin peptides may induce contractile effects in rat aorta, *Fiziologia/Physiology*, 2001, 11 (1), 5-12.
13. Robyt J.F., White B.J., *Biochemical Techniques - Theory and practice*, Ed. Waveland Press Inc., Prospect Heights, Illinois, 1990.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

INFLUENŢA FENITOINEI ASUPRA METANEFROSULUI UMAN

Gr. Mihalache[1], D. Păduraru[2], Carmen Lăcrămioara Zamfir[3], Mihaela Grigore[4], F. Filipoiu[5], Anca Indrei[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
1 Disciplina de Anatomie şi Embriologie
Facultatea de Medicină
2 Catedra de Anatomie
3 Disciplina de Histologie
4 Catedra de Obstetrică-Ginecologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "C. Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină
5 Catedra de Anatomie

PHENYTOIN INFLUENCE ON HUMAN METANEPHROS (Abstract): The influence of Phenytoin on the human embryo is knowing to produce the fetal hydantoin syndrome. Even this syndrome is knowing to produce microcephaly, mental retardation, eyelid ptosis etc it is not mentioned the influence of Phenytoin on the human metanephros. This is the reason of our study, made on human embryos. Their mothers received during pregnancy Phenytoin. In one studied embryo we have remarked a malformation in the metanephros. Even we can not make a strong correlation between the malformation and the Phenytoin we consider that pregnant women should not use Phenytoin during pregnancy. **Key words**: METANEPHROS, PHENYTOIN, HUMAN EMBRYO.

Rinichiul permanent (metanefrosul) se dezvoltă prin inducţia reciprocă a două structuri: blastemul metanefrogen şi mugurele ureteral. Blastemul metanefrogen apare în regiunea sacrată, dezvoltându-se din mezodermul intermediar. Mugurele ureteral se dezvoltă din porţiunea distală a ductului mezonefrotic, la sfârşitul săptămânii a 4-a de dezvoltare intrauterină (3), ajungând în contact cu blastemul metanefrogen în jurul zilei 32. În urma acestui contact, mugurele începe să se împartă în ramuri, fiecăreia dintre aceste ramuri corespunzându-i o porţiune din blastemul metanefrogen (4).

Primele ramuri ale mugurelui ureteral vor forma calicele mari, ramurile de ordinul II formând calicele mici etc. La rândul său, blastemul metanefrogen urmează aceste ramificaţii, divizându-se şi el. Ultima generaţie de ramificaţii (de ordinul X după unii autori, de ordinul XV, după alţii) (2) vor forma tubii colectori. Nefronul îşi are originea în vezicula metanefrogenă (ultima diviziune a blastemului metanefrogen) care înconjură ampula unui duct colector.

Fenitoina (Dilantina) este unul din cele mai cunoscute medicamente anticonvulsivante, dar în acelaşi timp şi una din substanţele teratogene. Sindromul dilantinic fetal apare la aproximativ 10 % din nou-născuţii ale căror mame au primit Fenitoină în timpul sarcinii (5). Acest sindrom se caracterizează prin microcefalie, retard mintal, ptoză palpebrală, malformaţii craniene, hipoplazii falangiene şi hernii (1). Nici o sursă bibliografică nu precizează dacă sindromul dilantinic fetal include şi malformaţii ale rinichiului.

Din acest motiv studiul nostru a urmărit efectele Fenitoinei asupra metanefrosului.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul nostru a fost efectuat pe trei embrioni cu vârste cuprinse între 7 şi 9 săptămâni de dezvoltare embrionară. Toţi embrionii au provenit de la mame epileptice care au urmat tratament cu fenitoină în timpul sarcinii (doză 100 mg/zi). Doi dintre aceşti embrioni au fost avortaţi spontan iar al treilea printr-un avort la cerere. Mamele embrionilor aveau vârste cuprinse între 23 şi 26 de ani şi nu au urmat alt tratament în timpul sarcinii.

Embrionii recoltaţi au fost fixaţi în formol 15 %, făcându-se apoi secţiuni seriate longitudinale la distanţă de 50 de microni, secţiuni cu grosime de 4 microni. Pentru colorarea lamelor histologice am folosit tehnicile de colorare: hematoxilină-eozină, Szekely (hematein-eritrozină) şi PAS (acid Schiff).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

La doi dintre embrionii studiaţi metanefrosul era în concordanţă cu vârsta uterină, fără a prezenta vreo modificare. Mugurele ureteral era divizat, prezentând trei ramuri în primul caz şi două ramuri în al doilea. Blastemul metanefrogen începuse procesul de diferenţiere, fiind împărţit în lobi corespunzători fiecărei ramuri a mugurelui ureteral (figura 1).

De asemenea, se putea constata existenţa schiţei de glomeruli, în apropierea ramurilor mugurilor ureterali (figura 2).

La al treilea embrion se putea constata existenţa mugurelui ureteral, dar care, deşi în contact intim cu mezonefrosul nu începuse procesul de diviziune (figura 3). Nici blastemul metanefrogen nu începuse procesul de diferenţiere. Nu se constata prezenţa lobulilor şi nici a schiţelor de glomeruli (figura 4).

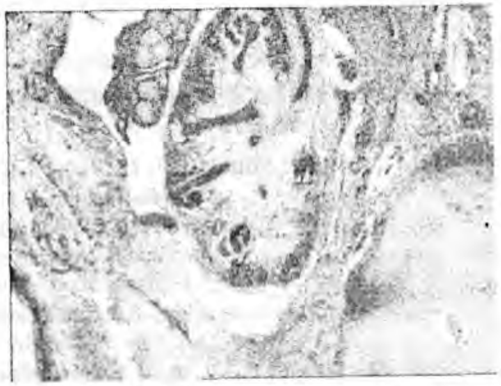


Fig. 1. Metanefros normal dezvoltat. Se constată procesul de diviziune a mugurelui ureteral şi diferenţierea blastemului metanefrogen. Coloraţie HE, obiectiv x 10.

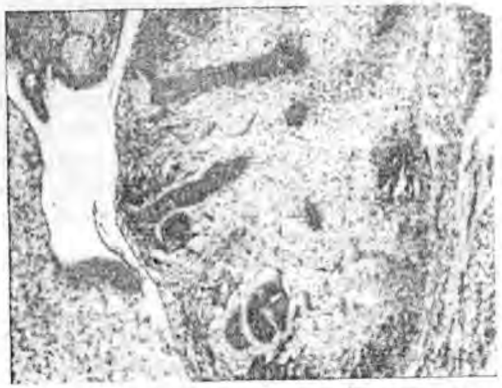


Fig. 2. Blastem metanefrogen normal dezvoltat. Coloraţie PAS, obiectiv x 20.

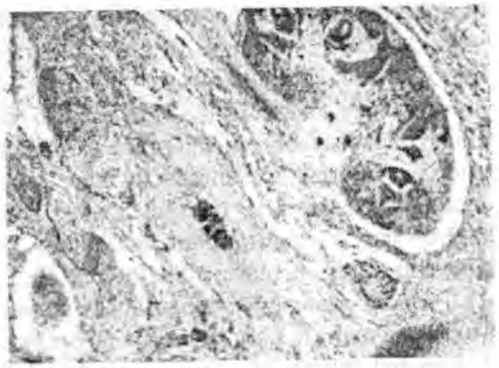


Fig. 3. Metanefros nediferenţiat. Nu se constată prezenţa ramurilor ureterului. Coloraţie Szekely, obiectiv x 10.

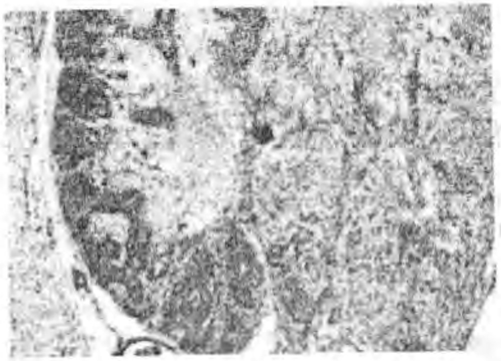


Fig. 4. Metanefros nediferenţiat. Coloraţie HE, obiectiv x 20.

Este greu de spus ce efect putea avea această întârziere în diferenţierea metanefrosului asupra rinichiului definitiv, eventual o întârziere în dezvoltarea rinichiului cu oligohidramnios (6) sau dacă în aceste condiţii s-ar mai fi putut forma un rinichi definitiv. Având în vedere contactul intim între mugurele ureteral şi blastemul metanefrogen, care nu a declanşat prin inducţie reciprocă fenomenele de diferenţiere, presupunând că în acest caz se putea produce agenezia renală (7).

Este dificil de demonstrat că în acest caz malformaţia a fost produsă de Fenitoină, dar în acelaşi timp trebuie subliniat că mama nu avea antecedente heredo - colaterale legate de probleme renale şi nici nu a urmat un alt tratament în timpul sarcinii. Pe de altă parte, ceilalţi embrioni proveniţi din mame care au urmat acelaşi tratament nu prezentau malformaţii la nivel renal.

CONCLUZII

Din embrionii studiaţi unul singur prezenta un defect de formare a metanefrosului, fără însă a preciza dacă această malformaţie era produsă de Fenitoină.

Ceilalţi embrioni studiaţi, ale căror mame primiseră acelaşi tratament nu prezentau defecte ale metanefrosului sau în relaţie cu aparatul genital.

Deşi nu se poate stabili o relaţie cauză - efect în producerea malformaţiilor renale de către Fenitoină este preferabil de evitat în timpul sarcinii Fenitoina şi datorită probabilităţii apariţiei (chiar dacă numai în 10 % din cazuri) a sindromului dilantinic.

BIBLIOGRAFIE

1. Behrman R.E. (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics*, 14th ed., Ed. WB Saunders, Philadelphia, 1992.
2. Fine H., The development of the lobes of the metanephros and fetal kidney, *Acta Anat*, 1982, 113, 93-96.
3. Larsen W.J., *Human Embryology*, Ed. Churchill Livingstone, Edinburg, 1993, 238 - 246.
4. McCroy W.W., *Developmental Nephrology*, Ed. Harvard University Press, Cambridge, 1972.
5. Moore K.L., Persaud M.V.N., *The Developing Human*, Ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1993, 265-271.
6. Peipert J.F., Donnenfeld A.E., Oligohydramnios: a review, *Obstet Gynecol Surv*, 1991, 46, 325-331.
7. Sariola H., Holm K., Henke-Fahle S., Early innervation of the metanephric kidney, *Development*, 1988, 104, 589-592.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

BAZELE ANATOMO-FIZIOPATOLOGICE ALE INVESTIGAŢIILOR ŞI TRATAMENTULUI ÎN ISCHEMIA INTESTINALĂ

D. Păduraru[1], L. Şorodoc[2], Luminiţa Păduraru[3], Anca Indrei[4], D. Negru[5], C. Stan[1], A. Knicling[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa"
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Anatomie
2 Clinica de Urgenţe Medicale
3 Disciplina de Neonatologie
5 Disciplina de Radiologie şi Imagistică Medicală
Facultatea de Medicină Stomatologică
4 Disciplina de Anatomie şi Embriologie

ANATOMIC AND PHYSIOPATHOLOGYCAL BASIS OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT IN INTESTINAL ISCHEMIA (Abstract): Changes of circulatory parameters in splanchnic territory lead to gut ischemia in an acute or chronic form (postprandial abdominal stroke). The implicated factors in intestinal ischemia are the timing and kind of onset, countercurrent vascularization and the eventuality of anastomotic subsystems for becoming hypertrophic. Superior mesenteric artery (SMA) is the "key" blood vessel implicated in the production of chronic intestinal ischemia, the aterosclerothic lesion being localized more frequent near SMA's ostium or even at ostium itself. Nonoclusif ischemia is induced by another stimulus that provokes mesenteric vasoconstriction, status that affects more the antimesenteric intestinal border, with a larger expansion at mucosa level. The most reseed diagnostic methods are selective angiographies and ultrasound examination. Usually chronic intestinal ischemia is clinically asymptomatic and becomes clinical evident just in the presence of an acute superposed factor or when at least two digestive arteries are affected. Revascularization methods are different, based on the type, mechanism and site of obstruction, each with its advantages and disadvantages. The most used method is retrograde aortomesenteric by-pass, at infrarenal aortic level (that is more accessible than the supraceliac aorta) and SMA reimplantation. **Key words**: SUPERIOR MESENTERIC ARTERY, INTESTINAL ISCHEMIA, REVASCULARIZATION

Irigarea suficientă şi eficientă a unui organ este dependentă de debitul sanguin şi de patul vascular arterial aferent. Debitul sanguin reprezintă volumul de sânge în unitatea de timp determinat de presiunea arterială, fiind condiţionat de lungimea şi calibrul vasului, de vâscozitatea sanguină şi de rezistenţa periferică. Patul vascular reprezintă teritoriul de distribuţie al unei artere, cât şi posibilităţile de anastomoză cu teritoriile vasculare învecinate. Orice modificare în realizarea debitului, presiunii, rezistenţei periferice sau a vâscozităţii sanguine în teritoriul splanchnic duce la tulburări de circulaţie, cunoscute sub numele de ischemie intestinală acută sau cronică (angorul abdominal postprandial).

MATERIAL ŞI METODĂ

Acest studiu se bazează pe disecţia trunchiurilor şi ramurilor celor trei artere digestive ale aortei abdominale (trunchiul celiac - TC, artera mezenterică superioară -AMS şi artera mezenterică inferioară -AMI) la 40 de cadavre, precum şi pe analiza şi interpretarea a 150 de arteriografii selective şi a 50 de ultrasonografii Doppler în teritoriile celor trei artere menţionate mai sus.

DISCUŢII

Se menţionează trei factori implicaţi în maladiile vasculare ischemice intestinale (21, 27, 28): a) *timpul* - cu cât ocluzia arterială se face mai lent şi progresiv, cu atât dezvoltarea colateralelor se realizează mai bine. Chiar dacă vasul este complet obstruat, colateralele vor minimaliza sau chiar vor evita ischemia. Se produce la început o invazie circulatorie în reţeaua anastomotică cu arterele adiacente, realizându-se o vascularizaţie derivativă. Între viscerele cu origine embrionară diferită nu există comunicări importante din punct de vedere al vascularizaţiei arteriale. Lipsa anastomozelor între arterele digestive şi cele ale arcurilor genito-reno-suprarenal şi vertebro-parietal face ca revascularizarea rapidă a unui viscer, în cazul ischemiei acute, să fie imposibilă. Principala caracteristică este că aceste anastomoze se dezvoltă în timp, în caz de ischemie cronică, şi în contextul anatomic favorabil creat de existenţa ramurilor retroperitoneale mici ale arterelor digestive.

Căile colaterale intraperitoneale se dezvoltă în mezoul intestinului primitiv, au o dispoziţie scalariformă şi forma unor arcade multiple prin care circulaţia se poate reface în ambele sensuri, cranio-caudal şi caudo-cranial. Teritoriul AMS, principala arteră implicată în apariţia ischemiei intestinale, se revascularizează bine după ligatură, în ambele sensuri, atât cranial (din TC) cât şi caudal (din AMI);

b) *vascularizaţia în contracurent* - constituie al doilea factor generator al ischemiei. Aceasta se realizează extravisceral, la nivelul subsistemului anastomotic, cât şi intraparietal, în special la nivelul mucoasei. În mod normal, anastomoza dintre arterele colice superioare, dreaptă şi stângă, prin intermediul arcadei lui Riolan, realizează un sistem de "sustragere" a sângelui din arcadă spre colica stângă superioară, datorită unghiului de emergenţă al acesteia. La nivelul mucoasei colice direcţia fluxului arteriolar mucos este opusă celei a capilarelor subepiteliale, consecinţa fiind un gradient diferit al presiunii oxigenului, presiune care scade spre epiteliul mucoasei;

c) *hipertrofia anatomică a subsistemului anastomotic* - realizează un debit sanguin, dar echilibrul circulator rezultat este precar, suficient doar în condiţii bazale. Una din caracteristicile marcante ale circulaţiei splanchnice este capacitatea de a dezvolta circuite anastomotice interne, cu compensarea unui debit local scăzut, făcând apel la teritoriile vasculare adiacente.

Eficacitatea acestui proces explică frecvenţa relativ redusă a angorului intestinal, făcându-l pe Rainer să vorbească de o unitate circulatorie splachnică. De aceea, în absenţa factorului acut supraadăugat (hemoragii cu hipotensiune arterială, insuficienţă cardiacă, embolizarea unei plăci de aterom), afectarea izolată a AMS nu va produce nici un simptom şi nici semne de ischemie. Acestea vor apare numai dacă sunt afectate cel puţin două trunchiuri arteriale principale şi se manifestă în special postprandial. Mărirea consumului de oxigen în timpul meselor este punctul de plecare al anginei abdominale în caz de maladie ocluzivă mezenterică difuză, depăşindu-se echilibrul precar realizat prin circulaţia colaterală.

De menţionat că originea AMS este sub forma unei porţiuni mai dilatate (infundibul), care se întinde pe 2-4 mm (22). În această zonă se formează plăcile de aterom, ceea ce duce la pierderea elasticităţii infundibulului, cu micşorarea calibrului şi apariţia insuficienţei circulatorii (fig.1).

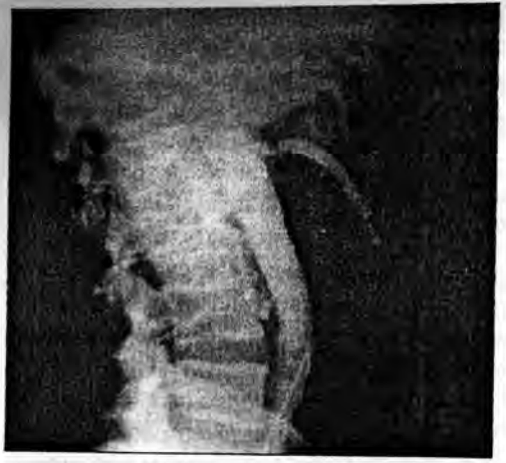


Fig. 1. Stenoză ostială a AMS

În caz de infarct nonocluziv, acţiunea mecanismelor fiziologice joacă un rol preponderent ; dacă această acţiune se prelungeşte, se pot declanşa sau se pot pune în evidenţă leziuni ateromatoase ale arterelor digestive, până în acel moment latente clinic. Ischemia intestinală nonocluzivă este indusă printr-un stimul îndepărtat care produce vasoconstricţia patului arterial mezenteric. Ciclul patogenic poate fi iniţiat prin sepsis, insuficienţă cardiacă, insuficienţă valvulară aortică, traumatisme craniene, droguri.

Câteva aspecte particulare observate în ischemia intestinală nonocluzivă merită semnalate :

- digoxina poate determina vasoconstricţie mezenterică, mai ales administrată intravenos (16) ;
- consumul de cocaină poate conduce la ischemie intestinală cronică, prin lezarea endoteliului şi agregare plachetară (20) ;
- ischemia nonocluzivă poate apare tardiv după un şoc cardiogen (26), având ca factori favorizanţi diabetul zaharat, antecedentele cardio-vasculare, hemodializa (9), drogurile vasoactive pe circulaţia splanchnică ;
- martorul semiologic cel mai important în ischemia intestinală nonocluzivă este apariţia unui suflu continuu paraombilical stâng, suflu ce evocă existenţa unei circulaţii colaterale intermezenterice.

Ischemia care apare, localizată pe o anumită arie viscerală sau difuză, variază ca extensie şi severitate, fiind mai intensă pe marginea antimezenterică a intestinului şi mai extinsă la mucoasă, înaintea prezenţei vizibile pe suprafaţa seroasei. În aceste cazuri reconstrucţia vasculară nu-şi mai are sensul, iar procedeele chirurgicale se limitează la rezecţia intestinului infarctizat, cu restabilirea continuităţii digestive.

Este de remarcat şi rolul toxinelor microbiene vasoconstrictoare (endotoxina), care pot determina agravarea ischemiei, când aceasta există anterior infecţiei. Această situaţie se întâlneşte mai frecvent la persoanele cu neoplasm de colon, de multe ori stenozant, cu fenomene de stază şi infecţie, de unde rezultă şi importanţa aseptizării preoperatorii a colonului neoplazic.

O altă situaţie interesantă este dată de compresiunea dublă a TC şi a AMS, compresiune determinată de ligamentul arcuat al diafragmului (1). Mai mulţi factori anatomici concură la realizarea acestei compresiuni :

- implantarea joasă a ligamentului arcuat ;
- originea joasă a TC ;
- proximitatea originii TC şi a AMS ;
- posibila compresiune determinată de plexurile nervoase. Este de menţionat faptul că în acest caz nu există o simtomatologie tipică de insuficienţă arterială mezenterică.

Alte probleme pot apare după chirurgia angioplastică a aortei infrarenale pentru anevrism sau obstrucţie aorto-ilio-femurală (sindromul lui Leriche) (3). Mărirea patului vascular la nivelul membrelor inferioare, declanşată de efortul fizic, duce la fenomenul de furt aorto-iliac (27), cauză a angorului abdominal. Dezobstrucţia aortoiliacă ameliorează notabil crizele dureroase abdominale. Revascularizarea membrelor inferioare asociată sau nu cu simpatectomia lombară, scoaterea în afara circuitului a arterei hipogastrice prin pontaj aortofemural termino-terminal, expun la apariţia unor complicaţii ischemice intestinale, mai ales dacă nu se cunoaşte o prealabilă îngustare aterosclerotică a calibrului AMS (de unde rezultă necesitatea angiografiei selective preoperatorii a AMS).

În ceea ce priveşte fenomenul de hemodeturnare mezenterică acesta poate apare şi la bolnavi cu fistule arterio-venoase hepatico-portale. Debitul vascular al fistulei antrenează o deturnare a vascularizaţiei splanchnice spre sistemul portal. Furtul arterial mezenterico-hepatic (cu dezvoltarea anormală a arterei gastro-duodenale) este în mod clasic cunoscut ca fiind cauza durerilor abdominale în fistulele menţionate anterior (10). Sindromul de furt arterial se rezolvă prin pontaj aorto-hepatic (fig.2), cu dispariţia crizelor de ischemie cronică.

Un alt aspect asupra căruia insistăm este atingerea arterială postradică, de multe ori tardivă (până la 10 ani de la iradiere). Leziunile în acest caz apar mai frecvent la nivelul ileonului terminal, datorită prezenţei valvulei lui Bauhin şi a unei vascularizaţii mai puţin bogate.

Arterita radică se manifestă prin leziuni obliterante izolate ce determină importante tulburări trofice (23). Leziunile evoluează în două faze : a) leziuni endoteliale importante, fără atingerea mediei ; b) repararea endoteliului, cu apariţia fibrozei la nivelul mediei, cu inflamaţie cronică a adventicei şi fibroză periarterială.

Atingerea vasa vasorum este responsabilă în mare parte de leziunile arteriale, putând duce la ruptura arterelor mari, cu perete elastic. Restabilirea fluxului arterial se face prin pontaje implantate la distanţă de leziunile determinate de iradiere.

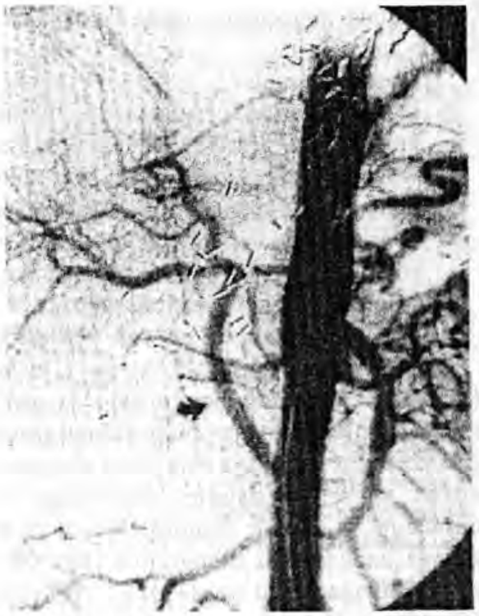


Fig.2. Pontaj aorto-hepatic utilizat în sindromul de furt arterial mezenterico-hepatic

În ceea ce priveşte metodele folosite în diagnosticul ischemiei intestinale, menţionăm trei dintre acestea.

1. *Arteriografia selectivă a AMS* - are un rol "cheie" în diagnosticul precoce al emboliei AMS (fig.3), dar aduce date foarte importante şi în ischemia intestinală cronică.

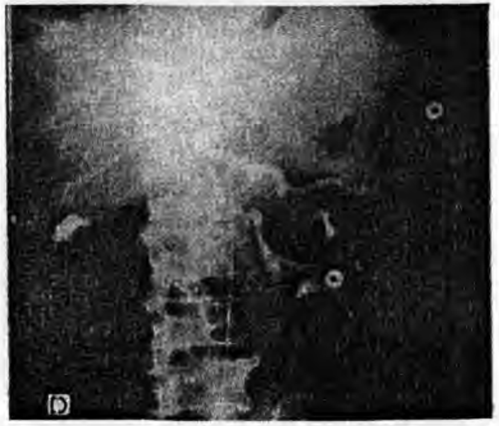


Fig.3. Embolia AMS evidenţiată angiografic

În ischemia nonocluzivă apar următoarele semne angiografice:
- spasmul vascular;
- scăderea calibrului vascular – marginile nete şi simetrice indică spasmul vascular, spre deosebire de marginile neregulate şi tăiate brusc la bifurcaţia arterială, caracteristice în tromboze sau embolii;
- scăderea opacităţii arterelor periferice;
- urme neregulate de stenoză vasculară.

2. *Ultrasonografia Doppler (echo Doppler)* – în această situaţie stenoza AMS este evidenţiată prin mai multe criterii sonografice: viteză ridicată la nivelul stenozei, uneori cu reflux sistolic, demodulare şi turbulenţe în aval de stenoză. S-a încercat găsirea unor criterii sonografice clare care să pună diagnosticul de stenoză a AMS (4, 15, 19). Astfel, absenţa undelor Doppler trifazice, o creştere a vitezei la sfârşitul diastolei mai mare de 45 cm/sec şi o viteză sistolică de vârf mai mare de 300 cm/sec sunt criteriile folosite pentru identificarea pacienţilor cu stenoze ale AMS mai mari de 50% (fig.4).

Înregistrarea direcţiei fluxului în arcada lui Riolan poate arăta o inversare în sens stânga-dreapta, martor al supleanţei realizate de AMI în cazul unui obstacol mezenteric superior (11).

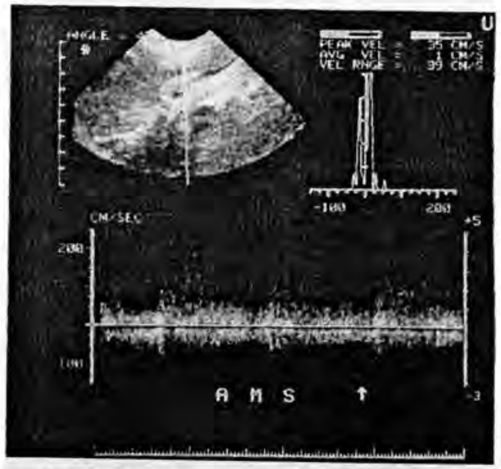


Fig.4. Stenoză severă a AMS evidenţiată sonografic.

3. *Administrarea intraperitoneală a izotopului Xenon*^{133} (14) – deşi diagnosticul ischemiei intestinale cronice este sugerat de simptomele clinice şi de angiografie, mai ales pacienţii cu ischemie nonocluzivă prezintă un tablou clinic difuz, care duce la un diagnostic întârziat. Metoda poate fi utilizată la 30 de minute după apariţia ischemiei, realizând un contrast mare între zonele ischemice (cu concentraţie mare a izotopului) şi cele normale, cu posibilitatea diagnosticării precoce a ischemiei intestinale cronice. Utilizarea Xe^{133} elimină problema preluării izotopului de către organele adiacente (ficat, splină, rinichi) ca în cazul administrării techneţiului.

Pentru revascularizarea AMS, în caz de ischemie intestinală (prima intervenţie reuşită pentru corectarea ischemiei cronice fiind realizată de Shaw şi Maynard în 1958) se utilizează mai multe metode (8, 12, 17, 25): bypass-ul aorto-mezenteric anterograd (13) şi mai ales retrograd pe aorta infrarenală (6), reimplantarea AMS şi, pentru leziuni ostiale şi paraostiale limitate şi solitare, endarterectomie şi angioplastie endoluminală (7, 18). Nu trebuie omisă posibilitatea apariţiei emboliei iatrogene a AMS în timpul angioplastiei renale percutane (2), cu necroză ireversibilă a intestinului, ţinându-se seama de riscul mare al preferinţei pentru tratamentul fibrinolitic (5, 24) în detrimentul celui chirurgical în caz de embolie a AMS.

CONCLUZII

1. Integritatea trunchiurilor arteriale, rezistenţa arteriolară, presiunea de perfuzie adecvată, saturarea în oxigen a sângelui şi necesităţile metabolice ale intestinului sunt factorii principali care determină nutriţia la acest nivel. Orice schimbare progresivă sau brutală a unuia sau a mai multor factori din cei enumeraţi, poate conduce la tulburări de circulaţie cunoscute sub numele de ischemie intestinală, acută sau cronică.
2. Factorii implicaţi în ischemia intestinală sunt durata acesteia, vascularizaţia în contracurent şi posibilitatea de hipertrofie a subsistemului anastomotic.
3. Originea AMS este sub forma unei porţiuni mai dilatate (infundibul), zonă în vecinătatea căreia se localizează mai frecvent plăcile de aterom, cu pierderea elasticităţii şi micşorarea calibrului vascular.
4. Procesul ischemic în cazul ischemiilor nonocluzive este mai intens pe marginea antimezenterică a intestinului, cu extindere mai mare la mucoasă.
5. Examenul angiografic permite decelarea unor procese patologice, prin evidenţierea modificărilor vasculare ce apar în aceste circumstanţe şi a raportului cu elementele adiacente, fiind explorarea esenţială în diagnosticul ischemiei intestinale.
6. În detectarea stenozelor arteriale şi a gradului acestora, explorarea echo-Doppler prezintă avantaje multiple: lipsa caracterului invaziv, criterii sonografice de diagnostic şi posibilitatea urmăririi cu uşurinţă a pacienţilor.
7. Revascularizarea AMS se face prin mai multe metode, în funcţie de tipul, mecanismul şi sediul obstrucţiei care a dus la apariţia ischemiei intestinale, fiecare metodă cu avantajele şi dezavantajele sale.

BIBLIOGRAFIE

1. Bacourt F., Brun J.G., Goëau-Brissonniere O., Compression associée du tronc coeliaque, de l'artère mésentérique supérieure et de l'aorte par le ligament arqué du diaphragme, *Presse Méd*, 1984, 13, 731-732.
2. Bonardelli S., Cangiotti L., Pinelli D., Pouché A., Giulini S., Superior mesenteric artery emboly during renal PTA: successful surgical treatment after fibrinolysis failure, *J Cardiovasc Surg*, 1994, 35, 169-171.
3. Boumghar M., Les dégâts ischémiques du tube digestif distal apres chirurgie angioplastique de l'aorte infrarénale pour anévrisme ou obstruction aorto-ilio-fémorale (syndrome de Leriche), *Chirurgie*. 1985, 122(4), 225-234.
4. Bowersox C., Zwolac M., Walsh B., Schneider R., Musson A., La Bombard E.F., Cronenwett L.J., Duplex ultrasonography in the diagnosis of celiac and mesenteric artery occlusive disease, *J Vasc Surg*, 1991, 14, 780-788.
5. Boyer L., Delorme J., Alexandre M., Boissier A., Gimbergues P., Local fibrinolysis for superior mesenteric artery thromboembolism, *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1994, 17, 216-416.
6. Calderon M., Reul G.J., Gregoric I.D., Jacobs M.J., Duncan J.M., Long-term results of the surgical management of symptomatic chronic intestinal ischemia, *J Cardiovasc Surg*, 1992, 33, 723-728.
7. Constans J., Grelet P., Baste J.C., Couri C., Midy D., Angioplastie endoluminale de l'artère mésentérique supérieure dans le traitement de l'angor intestinal, *J Chir*, 1992, 129(8-9), 384-386.
8. Courbier R., Jausseran J.M., Les techniques de revascularisation de l'artère mésentérique supérieure – étude critique et résultats, *Chirurgie*, 1983, 109, 523-527.
9. Dumarez P.H., Dueymes J.M., Vernier I., Thierry F.X., Conté J., Ischémie mésentérique non occlusive chez l'hémodialysé périodique, *Presse Méd*, 1989, 18, 471-474.
10. Favre J.P., Burgard G., Gournier J.P., Bruschweiler I., Barral X., Syndrome de vol mésentérico-hépatique traité par pontage aorto-hépatique, *Lyon Chir*, 1992, 88(3), 242-244.
11. Franceschi C., Luizy F., Franco G., Ribadeau-Dumas C., Le Doeuff J., Non-invasive arterial exploration of the mesenteric system. Ultrasonography (Doppler + Ultrasound), *Chirurgie*, 1983, 109, 515-518.

12. Gentile A.T., Moneta G.L., Taylor L.M., Park T.C., McConnell D.B., Porter J.M., Isolated bypass to the superior mesenteric artery for intestinal ischemia, *Arch Surg*, 1994, 129, 926-932.
13. Gewertz B., Zarins C., Postoperative vasospasm after antegrade mesenteric revascularization: a report of three cases, *J Vasc Surg*, 1991, 14(3), 382-385.
14. Gharagozloo F., Bulkley G., Zuidema G., O'Mara C., Alderson P., The use of intraperitoneal xenon for early diagnosis of acute mesenteric ischemia, *Surgery*, 1984, 95(4), 404-411.
15. Harward T., Smith S., Seeger J., Detection of celiac axis and superior mesenteric artery occlusive disease with use of abdominal duplex scanning, *J Vasc Surg*, 1993, 17, 738-745.
16. Jourdan J.L., Pieron M., Hamoir E., Van Damme H., Jacquet N., Ischémie mésentérique et glycosides cardiotoniques, *Méd Chir Dig*, 1992, 21, 125-128.
17. Kieny R., Cinqualbre J., Batellier J., Wolf P., Chirurgie des vaisseaux digestifs, indications électives de revascularisation face a un syndrome évoquant une ischémie chronique de l'intestin grele, *Ann Chir*, 1991, 45(3), 199-208.
18. Mani J., Courthéoux P., Mercier V., Alachkar F., Maiza D., L'angioplastie endoluminale des sténoses athéromateuses des arteres digestives, *Sem Hôp Paris*, 1987, 63(9), 639-642.
19. Moneta G., Lee R., Yeager R., Taylor L., Porter J., Mesenteric duplex scanning: a blinded prospective study, *J Vasc Surg*, 1993, 17, 79-86.
20. Myers I.S., Clagett P., Valentine J., Hansen M., Anand A., Chervu A., Chronic intestinal ischemia caused by intravenos cocaine use: report of two cases and review of the literature, *J Vasc Surg*, 1996, 23, 724-729.
21. Păduraru D., *Studiul sistemic şi telomic al arterei mezenterice superioare*, Teză de doctorat, UMF "Gr. T. Popa" Iaşi, 1997, 219-227.
22. Păduraru D., Căi de abord a originii arterei mezenterice superioare - implicaţii chirurgicale, *Ars Medica Tomitana*, 1998, 13, 30-33.
23. Pillet J., Chevalier L.M., Enon B., Moreau P., Lescalie F., Bray M.J., Artérites post-radiques. A propos de neuf observations, *Sem Hôp Paris*, 1985, 61, 1826-1831.
24. Rodde A., Peiffert B., Bazin C., Amrein D., Regent D., Mathieu P., Fibrinolyse intra-artérielle d'une embolie de l'artére mésentérique supérieure, *J Radiol*, 1991, 72(4), 239-242.
25. Rose S.C., Quigley T.M., Raker E.J., Revascularization for chronic mesenteric ischemia: comparison of operative arterial bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty, *J Vasc Interv Radiol*, 1995, 6, 339-349.
26. Soravia C., Höhn L., Mentha G., Chevrolet J.C., Suter P., Rohner A., Ischémie mésentérique non occlusive: une complication tardive du choc cardiogénique, *Ann Chir*, 1994, 48(11), 1029-1031.
27. Teodorescu Exarcu I., Circulaţia sistemică, in: *Fiziologia şi fiziopatologia hemodinamicii. Sistemul cardiovascular*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1985, 760-814, 1235-1264.
28. Zamfir M., *Studiu asupra morfofiziologiei vascularizaţiei arteriale a colonului stâng în vederea intervenţiilor chirurgicale*, Teză de doctorat, UMF "Gr. T. Popa" Iaşi, 1985, 25-37.

NOUTATE

AMFOTERICINA B POATE INDUCE DIABET INSIPID NEFROGEN LA COPIL

Un grup de autori americani au raportat cazul unui băiat de 12 ani care a dezvoltat poliurie şi polidipsie în perioada în care a primit tratament cu amfotericină B. Caracteristicile clinice şi de laborator au pledat pentru un diabet insipid nefrogen parţial. Se pare că acest caz este primul semnalat la copil, dozele farmacologice de hormon antidiuretic în asociere cu tratamentul diuretic au redus semnificativ poliuria şi au ameliorat simptomatologia asociată. Prin urmare, autorii propun acest tratament hormonal, alături de tratamentul diuretic dacă apar semne de diabet insipid nefrogen asociat terapiei cu amfotericină B (Hopp L. et al., Amphotericin B-induced partial nephrogenic diabetes insipidus in child, *Pediatr Nephrol*, 2001, 17, 594-597).

Mihaela Munteanu

CORELAŢIILE DINTRE TIPURILE DE DISTRIBUŢIE A COLATERALELOR ARTEREI MEZENTERICE INFERIOARE ŞI ASPECTUL MEZOULUI

M. Zamfir[1], D. Păduraru[1], F. Filipoiu[2], G. Lupu[2], C. Stan[1],
Dana Pintilie[1], Anca Drăgean[1], Cristina Luca[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Catedra de Anatomie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "C. Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină
2 Catedra de Anatomie

CORRELATIONS BETWEEN THE TYPES OF DISTRIBUTION OF THE BRANCHES OF THE INFERIOR MESENTERIC ARTERY AND THE ASPECT OF THE MESOCOLON (Abstract): Emergence pattern of inferior mesenteric artery (IMA) branches leaded to description of 6 types of arterial distribution, each of them being correlated with a certain mesocolon aspect. The height of mesosigmoid depends on coalescence pattern and grade, and has a particular importance in terminal colic and retroperitoneal viscera's surgery. For each of the 6 types of distribution are described different ways of differential ligatures, for elongation and descending the colon, initially establishing the predominant collateral trunks. For practicing these ligatures we have to take count of preoperative paraclinic investigations, general and particular haemodynamic conditions and some intraoperatory parameters. **Key words**: INFERIOR MESENTERIC ARTERY, MESOSIGMOID, ARTERIAL LIGATURES.

Sângele din trunchiul arterei mezenterice inferioare (AMI) este distribuit subsistemului colateral, care se individualizează în mai multe ramuri: artera colică stângă superioară (ACSS), trunchiul arterelor sigmoidiene (TAS) şi artera rectală superioară (ARS), ca o continuare a trunchiului AMI. Aceste ramuri au lungimi şi calibre variabile, precum şi unghiuri de emergenţe cu valori diferite. Subsistemul colateral reprezintă primul sistem de rezistenţă pe care îl întâmpină sângele expulzat din trunchiul AMI, care, datorită măririi suprafeţei de secţiune, ar trebui să producă o scădere bruscă a presiunii sanguine. Corectarea acestei scăderi presionale se realizează prin impedanţa la pătrunderea sângelui în artere, prin calibrul mai redus al colateralelor faţă de subsistemul truncal, prin structura pereţilor ramurilor colaterale, dar mai ales prin realizarea anastomozelor, atât între elementele componente ale subsistemului colateral, cât şi între acestea şi ramuri arteriale aparţinând altor sisteme (4, 9, 22, 23). Toţi aceşti factori concură la menţinerea unei presiuni sanguine crescute, în vederea asigurării unei irigaţii suficiente şi eficiente a elementelor ce derivă din intestinul terminal.

MATERIAL ŞI METODĂ

Acest studiu se bazează pe disecţia aortei abdominale, a celor două artere mezenterice, superioară (AMS) şi inferioară (AMI), a unghiului termino-aortic şi a arterei iliace interne (AII), la un număr de 50 de cadavre, de ambele sexe şi de vârste diferite. De asemenea am utilizat studiul angiografic *in vivo* al arterelor menţionate, precum şi injectări cu sulfat de bariu şi realizarea de arteriografii postmortem.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În vederea evidenţierii caracterelor proprii ale subsistemului colateral am procedat la cercetarea modului de distribuţie a ramurilor colaterale, a trunchiului colateral predominant, precum şi a corelaţiei existente între tipurile de distribuţie şi aspectul mezoului. În ceea ce priveşte modul de emergenţă a ramurilor colaterale, rezultatele obţinute au confirmat datele existente în literatură (6) dar, în acelaşi timp, ne-au permis descrierea unor situaţii care nu erau încă semnalate (21).

Tipul I de distribuţie se individualizează prin prezenţa tuturor celor trei ramuri ale AMI, cu origine separată din trunchiul arterial. Acest mod de distribuţie este cel mai frecvent (32% din cazuri) şi este corelat cu existenţa unui mezou scurt, cu rădăcinile apropiate, caracterizat printr-un bogat sistem anastomotic între arterele sigmoidiene. Acest tip permite ligatura şi secţionarea AMI între originea ACSS şi cea a TAS, în vederea alungirii şi coborârii colonului până la perineu, în intervenţiile pentru cancerul rectal (5).

Tipul II de distribuţie (28% din cazuri), de trifurcare, se caracterizează prin originea comună a celor trei artere din trunchiul AMI. Acest tip corespunde unui mezou lung, dar cu rădăcini apropiate, sistemul vascular prezentând numeroase arcade paracolice, de tip etajat. Tipul trifurcat oferă mari posibilităţi de alungire a colonului stâng, în vederea refacerii continuităţii digestive, fără risc de complicaţii ischemice şi se pretează la două modalităţi de ligatură. Una din acestea, care obligatoriu trebuie să ţină seama de factorii hemodinamici generali (19), foloseşte două ligaturi, la nivelul ARS şi a TAS, permiţând cea mai bună alungire a colonului stâng, cu posibilitatea coborârii acestuia până la perineu. Mecanismul de realizare a presiunii laterale prin întâlnirea fluxului sanguin din cei doi pilieri, superior şi inferior, va fi înlocuit cu mecanismul de producere a presiunii crescute prin apariţia rezistenţei terminale, creată prin cele două ligaturi diferenţiate. Apariţia bruscă a celor două obstacole determină creşterea presiunii în arcada paracolică, oferind posibilitatea unei perfuzii suficiente şi eficiente la nivelul vaselor parietale colice.

Tipul III (18% din cazuri) se caracterizează prin originea separată şi variată a arterelor sigmoidiene din ACSS şi din trunchiul AMI şi corespunde existenţei unui mezou scurt, dar cu rădăcinile îndepărtate. Această distribuţie permite ligatura sub emergenţa ACSS, ligatură care prezintă atât avantajul alungirii mezocolonului descendent, cât şi cel al conservării arcadelor marginale.

Tipul IV de distribuţie (prezent in 6% din cazuri), corelat cu existenţa unui mezou lung, cu rădăcinile îndepărtate, se particularizează prin originea separată a arterelor sigmoidiene din trunchiul AMI (artere ce realizează arcade de tip jejunal), fapt care ridică probleme deosebite în alegerea locului ligaturilor diferenţiate în chirurgia colorectală, în vederea păstrării integrităţii arcadei parasigmoidiene.

Tipul V (12% din cazurile studiate), de bifurcare, prezintă un ram superior, colosigmoidian şi unl inferior, sigmoido-rectal. Această distribuţie impune pregnant în discuţie existenţa punctului critic al lui Südeck, de multe ori contestat (17) şi a arcadei lui Mondor. Acest tip, cu un mezou scurt, dar cu rădăcinile îndepărtate, permite ligatura şi secţiunea vasculară dedesubtul originii ramului superior. Această modalitate de ligatură oferă mari avantaje chirurgiei colorectale: permite alungirea mezocolonului, coborârea colonului stâng şi asigură un regim hemodinamic corespunzător, prin prezenţa celor două surse vasculare în partea superioară, arcada lui Riolan şi trunchiul colo-sigmoidian, care realizează o presiune laterală suficientă.

Tipul VI de distribuţie (4% din situaţii) prezintă artere sigmoidiene numeroase şi subţiri, care se desprind atât din ACSS cât şi din ARS, in timp ce mezoul este retractat, aderent la peretele posterior. Acest tip de distribuţie implică aceeaşi atitudine chirurgicală ca şi tipul IV.

După dimensiunile calibrului colateralelor AMI, am descris patru tipuri predominante: trunchi colic superior stâng, trunchi sigmoidian, trunchi rectal superior şi ultima situaţie, mai rară, când toate colateralele au un calibru apropiat. Noţiunea de trunchi colateral vascular predominant are importanţă practică deosebită în chirurgia colo-rectală, în vederea plasării ideale a ligaturilor diferenţiate pentru coborârea colonului până la perineu. De aceea, ligatura inadecvată a unui trunchi predominant poate avea consecinţe grave în vascularizaţia colonului restant.

Trebuie menţionat faptul că, mai ales după vârsta de 50 de ani, AII are un aport minor în vascularizarea rectului (14), ceea ce conduce la concluzia că afectarea fluxului arterial mezenteric inferior din diverse cauze este factorul responsabil în dehiscenţa anastomozelor colo-rectale. Nivelul înalt sau jos al locului de ligatură al AMI în chirurgia cancerului rectal în stadii avansate (T_3 şi T_4), cu conservarea nervului hipogastric, este una din problemele presante (10, 18), ligatura înaltă precedând disecţia nodulilor limfatici invadaţi metastatic situaţi la rădăcina AMI (deşi ligatura înaltă nu a adus o îmbunătăţire semnificativă a supravieţuirii). Ligatura înaltă a AMI este asociată şi cu o mai evidentă afectare a funcţiilor intestinale, după sigmoidectomii (1). De asemenea, ligatura AMI duce la scăderea semnificativă a fluxului sanguin în arcada parasigmoidiană (7), îmbunătăţirea perfuziei colice printr-o circulaţie colaterală eficientă fiind improbabil să se producă evident în primele cinci zile postoperator. În rezecţiile colo-rectale pentru diverticuloză este de preferat să se păstreze integritatea AMI prin scheletizarea sa (20), situaţie în care, deşi timpul operator creşte, riscul apariţiei dehiscenţei la nivelul suturii este redus, prin asigurarea unui flux sanguin adecvat.

Probleme importante privind fluxul mezenteric inferior sunt puse de chirurgia aortei infrarenale, mai ales în cura anevrismelor aortice (3, 11, 12), ţinând seama de faptul că AII nu are o contribuţie sesizabilă în vascularizaţia colonului descendent. S-au folosit mai mulţi parametri hemodinamici (printre care indexul presional mediu mezenteric), măsurând presiunea sistolică reziduală la nivelul ostiumului AMI, după tratamentul chirurgical al anevrismelor aortei abdominale. Când această presiune a scăzut sub 50 mm Hg, AMI s-a reimplantat. Se pare totuşi că monitorizarea hemodinamică de rutină, postanevrismectomie, a circulaţiei mezenterice inferioare, nu a putut împiedica apariţia colitei ischemice manifestă clinic. Obstrucţia AMI poate fi produsă prin ligatura acesteia, în cazul chirurgiei aortei (rezecţia de anevrisme) sau în chirurgia colică şi prin tromboză acută a trunchiului şi a ramurilor AMI, pe fond aterosclerotic şi mult mai rar datorită emboliei (19). În obliterările parţiale, simptomatologia este de colită ischemică, manifestă prin leziuni segmentare mai ales la limitele teritoriului irigat de AMI (flexura splenică şi joncţiunea rectosigmoidiană). Procedeele de revascularizare sunt asemănătoare cu cele folosite în cazul AMS (bypass, endarterectomie, reimplantare şi angioplastie) (16).

Un parametru important este determinarea pH-ului sigmoidian intramucos, a cărui revenire la valorile bazale la 6-12 ore după declamparea arterială (în chirurgia reconstructivă a aortei) este un indicator sensibil pentru o evoluţie postoperatorie fără instalarea colitei ischemice. Ocluzia AMI nu va determina colita ischemică la pacienţii la care pH-ul sigmoidian creşte după declampare (13).

În ceea ce priveşte corelaţia cu aspectul mezoului, se cunoaşte că la nivelul colonului stâng există două mezouri: mezocolonul descendent (MD) şi mezosigmoidul (MS). MD, fiind primul mezou care se acolează, are aspect constant şi elementele de variabilitate vasculară se întâlnesc foarte rar, constatare importantă în chirurgia colorectală, care nu obligă la explorări suplimentare. MS, cu aspectele variabile pe care le îmbracă TAS, trebuie să fie bine cunoscut de chirurg, pentru a permite luarea de decizii intraoperatorii eficiente şi rapide în intervenţiile pe sigmoid şi rect. Înălţimea MS este de importanţă deosebită in chirurgia colonului terminal şi a organelor retroperitoneale. Raportul mezocolon-mezosigmoid / ansă colo-sigmoidiană a dus la sistematizarea a patru tipuri de distribuţie (15), datorită faptului că ansa şi mezoul nu au o evoluţie paralelă. Tipurile de MS pot fi împărţite după înălţime în lungi şi scurte, iar după mobilitate în mobile şi fixe. Tipul scurt şi fix este întâlnit în cazurile cu coalescenţă exagerată. Cu cât ansa sigmoidiană şi MS sunt mai scurte, cu atât arcada marginală este mai apropiată de colon iar vasele drepte sunt mai scurte. Invers, cu cât MS este mai mobil iar sigmoidul mai lung, cu atât arcadele sunt mai numeroase, arcada marginală mai îndepărtată de marginea mezocolică, iar vasele drepte mai lungi. Aspectele particulare, prin lipsă sau exces de acolare a mezoului, nu modifică substanţial dispoziţia vasculară a subsistemului colateral sigmoidian. În rarele cazuri de coalescenţă a colonului sigmoid şi a MS în spaţiul mezenterico-colic stâng (2), apar dificultăţi tehnice şi chirurgicale în abordul organelor retroperitoneale, în efectuarea hemicolectomiei stângi sau a rezecţiei rectosigmoidiene întinse, cu restabilirea continuităţii colice. Aceste situaţii confirmă încă o dată necesitatea folosirii preoperatorii a examenului baritat şi a angiografiei selective (sau a sonografiei Doppler) în intervenţiile asupra colonului. O bună activitate a colateralelor AMI este obiectivată în examinarea sonografică printr-un flux crescut şi prin prezenţa undelor monofazice (8). Trebuie avut în vedere faptul că procesul de mezosigmoidită retractilă, întâlnit mai ales la bătrâni, cu scurtarea şi ondularea arterelor sigmoidiene, îngreunează efectuarea intervenţiilor chirurgicale şi complică evoluţia postoperatorie.

CONCLUZII

1. Modul de emergenţă a ramurilor AMI duce la descrierea a şase tipuri de distribuţie arterială, cele mai frecvente fiind cele cu origine separată (tipul I), respectiv cu origine comună (tipul II) a celor trei ramuri din trunchiul AMI.
2. Fiecare din cele şase tipuri de distribuţie a ramurilor este asociat cu un anumit aspect al mezoului, ţinând cont şi de faptul că elementele de variabilitate vasculară la nivelul MD se întâlnesc foarte rar.
3. Înălţimea mezoului sigmoidian depinde de modul şi gradul coalescenţei şi are o importanţă deosebită în chirurgia colonului terminal şi a organelor retroperitoneale.
4. În raport cu modul de distribuţie a subsistemului colateral, se descriu, pentru fiecare din cele şase tipuri, modalităţi de ligatură diferenţiată a ramurilor AMI, în vederea alungirii şi coborârii colonului la perineu.
5. Existenţa unui trunchi colateral predominant are importanţă practică deosebită în chirurgia colorectală, în vederea plasării corecte a ligaturilor diferenţiate.
6. Ligaturile diferenţiate nu trebuie practicate mecanic, ci ţinând seama de datele preoperatorii obţinute prin examinările paraclinice, de statusul hemodinamic general şi procedând la pensări ale colateralelor, pentru a verifica posibilităţile de supleere a circulaţiei la fiecare caz în parte.

7. În chirurgia aortei terminale, pentru a verifica existenţa unui flux arterial mezenteric inferior suficient şi eficient, s-au folosit mai mulţi parametri (indexul presional mediu mezenteric, pH-ul sigmoidian intramucos), mai mult sau mai puţin sensibili în decelarea unei colite ischemice.

BIBLIOGRAFIE

1. Adachi Y., Kakisako K., Sato K., Shiraishi N., Miyahara M., Kitano S., Factors influencing bowel function after low anterior resection and sigmoid colectomy, *Hepatogastroenterol*, 2000, 47 (31), 155-158.
2. Antohe D.Şt., Oprişor M., Megadolicocolonul sigmoid cu acolare mezenterico-colică stângă, Comunicare USSM, secţia Morfologie, Iaşi, 1974.
3. Batt M., Ricco J.B., Staccini P., Do internal iliac arteries contribute to vascularization of the descending colon during abdominal aortic aneurysm surgery? An intraoperative hemodynamic study, *Ann Vasc Surg*, 2001, 15 (2), 171-174.
4. Bertelli L., Lorenzi L., Bertelli E., The arterial vascularization of the large intestin. Anatomical and radiological study, *Surg Radiol Anat*, 1996, 18, 24-50.
5. Chiricuţă I., Lazăr L., Zamfir M., Chiriac M., Corelaţia dintre modurile de distribuţie a ramurilor AMI şi plasarea ligaturilor vasculare în vederea alungirii ansei colice pentru telescopaj, Comunicare USSM, secţia Anatomie, Iaşi, 1982.
6. Couinaud C., *Anatomie de l'abdomen*, Ed. Doin, Paris, 1963, 319-334.
7. Dworkin M.J., Aleen-Mersh T.G., Effect of inferior mesenteric artery ligation on blood flow in the marginal artery-dependent sigmoid colon, *J Am Coll Surg*, 1996, 183 (4), 357-360.
8. Erden A., Yurdakul M., Cumhur T., Doppler waveforms of the normal and collateralized inferior mesenteric artery, *Am J Roentgenol*, 1998, 171 (3), 619-627.
9. Fisher D.F., Fry W.J., Collateral mesenteric circulation, *Surg Gynecol Obstet*, 1987, 164 (5), 487-492.
10. Hida J., Yasutomi M., Maruyama T., Uchida T., Nakajima A., Wakano T., Tokoro T., High ligation of the inferior mesenteric artery with hypogastric nerve preservation in rectal cancer surgery, *Surg Today*, 1999, 29 (5), 482-483.
11. Inoue Y, Iwai T., Endo M., Determining variations in colonic circulation during aortic surgery, *Cardiovasc Surg*, 1997, 5 (6), 626-633.
12. Killen D.A., Reed W.A., Gorton M.E., Muchlebach G.F., Borkon A.M., Piehler J.M., Is routine postaneurysmectomy hemodynamic assessment of the inferior mesenteric artery circulation helpful?, *Ann Vasc Surg*, 1999, 13 (5), 533-538.
13. Klok T., Moll F.L., Leusink J.A., Theunissen D.J., Gerrits C.M., Keijer C., The relationship between sigmoidal intramucosal pH and intestinal arterial occlusion during aortic reconstructive surgery, *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1996, 11(3), 304-307.
14. Patricio J., Bernades A., Nuno D., Falcao F., Silveira L., Surgical anatomy of the arterial blood supply of the human rectum, *Surg Radiol Anat*, 1988, 10(1), 71-75.
15. Quenu L., Chabrol J., Herlemont P., Le côlon, ses variations, ses artères, *C R Ass Anat*, 1954, 8, 760-769.
16. Schneider D.B., Nelken N.A., Messina L.M., Ehrenfeld W.K., Isolated inferior mesenteric artery revascularization for chronic visceral ischemia, *J Vasc Surg*, 1999, 30 (1), 51-58.
17. Siddharth P., Ravo B., Colorectal neurovasculature and anal sphincter, *Surg Clin North Am*, 1988, 68 (6), 1185-1200.
18. Surtees P., Ritchie J.K., Phillips R.K., High versus low ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer, *Br J Surg*, 1990, 77 (6), 618-621.
19. Teodorescu Exarcu I., Circulaţia sistemică, in: *Fiziologia şi fiziopatologia hemodinamicii. Sistemul cardiovascular*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1985, 760-814, 1235-1264.

20. Tocchi A., Mazzoni G., Fornasari V., Miccini M., Daddi G., Tagliacozzo S, Preservation of the inferior mesenteric artery in colorectal resection for complicated diverticular disease, *Am J Surg*, 2001, 182 (2), 162-167.
21. Zamfir M., *Studiu asupra morfofiziologiei vascularizaţiei arteriale a colonului stâng în vederea intervenţiilor chirurgicale*, Teză de doctorat, IMF "Gr.T.Popa" Iaşi, 1985.
22. Zamfir M., Zamfir C., Păduraru D, Varlam H., Stan C., Anastomozele intermezenterice, *Rev Med Chir*, 1997, 101 (1-2), 201-204.
23. Zamfir M., Zamfir C., Ieremia L., Păduraru D., Stan C., Anastomozele arterei mezenterice inferioare cu artera iliacă internă, *Ars Medica Tomitana*, 1998, 12, 19-21.

NOUTĂŢI

ESPRIT- ARGUMENTE NOI ALE TERAPIEI CU INHIBITORI DE GP IIB/IIIA

Unul din cele mai importante progrese din cardiologia ultimei decade sunt şi descoperirea şi introducerea în practica clinică a unei noi clase de agenţi antiplachetari - inhibitori de glicoproteină (GP) IIb/IIIa. Dacă între anii 1990-1995 studii controlate randomizate au arătat reducerea semnificativă a mortalităţii şi morbidităţii prin introducerea pe scară mare a intervenţiilor de revascularizaţie miocardică, ultimii ani au arătat că inhibitorii de GPIIb/IIIa previn evenimentele ischemice la pacienţii cu sindroame coronariene acute ca angina instabilă sau infarct miocardic nonQ. Primul agent GP IIb/IIIa introdus în S.U.A. în 1994 de firma Lilly a fost abciximab (Reo Pro, Centocor, Malvern). În mai multe trialuri clinice (EPIC, EPILOG, CAPTURE, EPISTENT) abciximab administrat în timpul PTCA a redus incidenţa evenimentelor ischemice. În 1998 eptifibatide (Integrilin) produs de firma Shering - Plough şi tirofiban (Aggrastat) produs de firma Merk au fost şi ele aprobate de F.D.A. (Food and Drug Administration). Aceştia se disting de abciximab prin timpul de înjumătăţire mai mic (3-4 ore faţă de 12 ore), printr-o selectivitate mai mare pentru receptorul complex de GP IIb/IIIa şi printr-un cost mult mai mic. Studiul ESPRIT publicat recent în Lancet şi Circulation a arătat eficacitatea crescută periPTCA a eptifibatide în administrare de dublu bolus urmat de perfuzie i.v. (reducerea cu 37% a riscului relativ de deces, infarct miocardic) eficacitate menţinută şi la 6 luni de urmărire. Ţinând seama de costurile mult mai mici cât şi de efectele favorabile ale tratamentului cu eptifibatide, în prezent acesta se impune ca terapie standard pentru pacienţii supuşi intervenţiilor de revascularizaţie. (The ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT) : a randomised placebo-controlled trial. Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy, *Lancet*, 2000, 356, 2037-44)

F. Mitu

EFECTUL TRATAMENTULUI CU CELECOXIB, UN INHIBITOR DE CICLO-OXIGENAZĂ 2, ÎN TRATAMENTUL POLIPOZEI ADENOMATOASE FAMILIALE

Pacienţii cu polipoză adenomatoasă familială (PAF) prezintă un risc de aproape 100% de dezvoltare a cancerului colo-rectal. În această afecţiune chemoprevenţia poate fi asigurată cu ajutorul antiinflamatoriilor nonsteroidiene. Autorii acestui articol au evaluat efectul celecoxibului ,un inhibitor selectiv de ciclooxigenază 2, in PAF. 77 de pacienţi au fost randomizaţi în 3 grupuri, primind placebo, celecoxib 100 mg sau 400 mg de două ori pe zi, timp de 6 luni. Reducerea numărului şi dimensiunilor polipilor a fost semnificativ mai mare în lotul care a primit celecoxib 400 mg de două ori pe zi. În concluzie, inhibitorii de ciclooxigenază 2 au un efect semnificativ în reducerea numărului polipilor colo-rectali. (Steinbach G., Lynch P.M., Phillips R.K.S. et al., The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis, *N Engl J Med*, 2000, 342, 1946-1952)

Cătălina Mihai

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

STUDIU PILOT PRIVIND IMPLEMENTAREA METODEI DE CLASIFICARE ÎN GRUPE OMOGENE DE BOLNAVI ÎN ACTIVITATEA MEDICALĂ DIN ROMÂNIA

Irina Brumboiu[1], I. S. Bocşan[1], P. Czernichow[2], Delia Herghea[1], Adina Pojar[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca
[1]Facultatea de Medicină
[2] Centre Hospitalier Universitaire Charles Nicolle, Rouen, Franţa

A PILOT STUDY ABOUT IMPLEMENTATION IN ROMANIAN MEDICAL ACTIVITY OF DIAGNOSIS RELATED GROUPS CLASSIFICATION (Abstract) : The inpatient and outpatient classification in homogene groups (Diagnosis Related Groups - DRGs and Ambulatory Patient Groups - APGs) it is usually used for the medical resources' management and in second place for the structure's and the sanitary system's function evaluation, for the establishment of necessities and priorities in medical care of a population, for the establishment of the used resources etc. These elements given by the method are essential for a sanitary reform. In this whey the possibility of implementation for the method in Romanian medical practice, we've proposed to evaluate it in a pilot study. **Methods** : The study was made on an adult population sample from Cluj-Napoca. It was made out of 311 subjects. The data were taken in unitary mode using a record questionnaire. The database was performed in the ACCESS program. For the statistic there were used the information pack EpiInfo version 6, 04.1996. The reference year was 1997. To observe the evolution of the phenomenon we compared with a control group from 1987 composed by matching 1 : 1. **Results** : In the sample females were semnificatively dominant (65,4%, $p<0,00001$) and elders (the age group of 60-69 years represent 54%, $p<0,00001$). In 1987 the elders $\geq$ 60 years were the once how had in a semnificativ way more often medical care both in and outpatient. In 1997, the medical care for adults was close to the once for elders. In evolution, for a 10 year period, the ambulatory assistance decreased and the specialized assistants in the hospital increased (unique and multiple). The risk of hospitalization in 1997 compared to 1987, is semnificativly bigger : OR = 2,56 (IC 95% : 1,61 - 4,09), $p<0,001$. The pathology assisted in ambulatory and in hospital was represented more often by the cardiovascular system affections (CMD 05 - 61,1%) in witch the arterial hypertension is dominant (DRG 191). **Conclusions** : To produce DRGs and APGs, in the actual sanitary system, from the university center Cluj - Napoca it is possible, but the development of the actual informational system is necessary. The implementation of the classification method needs from the medical practice side it's standardization because the homogene patients consume the same quantity of resources from the medical point of view. The medical service separation in smaller and bigger hospitalization is necessary. **Key words** : HOMOGENOUS GROUPS OF PATIENTS PILOT STUDY, CASEMIX, SANITARY REFORM.

Metoda de clasificare în Grupe omogene de bolnavi (casemix) împarte pacienţii după diagnostic şi cantitatea îngrijirilor medicale consumate. Aceasta este utilizată de reprezentanţii asigurărilor de sănătate (plătitori) pentru a fixa o scală de rambursare către unităţile medicale.

În stabilirea costurilor asistenţei medicale, măsurarea activităţii medicale este cel mai dificil de realizat, deoarece este greu de cuantificat contribuţia îngrijirilor la ameliorarea stării de sănătate. Alegerea şi eficacitatea unui tratament în practica medicală, pe de o parte, depinde de factori subiectivi (starea generală a bolnavului, anumite caracteristici psiho-sociale etc.), iar pe de altă parte nu există totdeauna un consens (al corpului medical) privind răspunsul terapeutic într-o cazuistică dată.

În mod tradiţional, măsurarea activităţii unei structuri şi a eficacităţii sale se realizează prin indicatori indirecţi, cei mai cunoscuţi fiind *numărul de acte medicale* şi *rata de ocupare a paturilor*, economic corespunzând *preţurilor care revin actelor medicale* şi *zilelor de spitalizare*. Aceşti indicatori nu permit însă o analiză a genezei costului, respectiv o analiză a activităţii medicale a unei unităţi sanitare, fiind necesari parametri care să permită cuantificarea utilizării resurselor spitaliceşti şi a costurilor după tipul de pacienţi îngrijiţi (categorii omogene de bolnavi sau de boli).

Ca rezultate a numeroase studii intreprinse în sensul analizei genezei costurilor îngrijirilor medicale (prof. Feeter de la Yale University, SUA – considerat părintele DRG) s-au elaborat metode de clasificare a bolnavilor în grupe omogene (6, 10). Cele mai utilizate la ora actuală sunt în S.U.A. - *Diagnosis Related Groups* (DRG) utilizate în practică din 1988, ulterior fiind preluate de Europa occidentală, Australia (şi mai târziu de unele ţări din Europa de Est), iar pentru asistenţa ambulatorie - *Ambulatory Patient Groups* (APGs), a căror implementare a început în ianuarie 1999 (1, 2, 5).

Introducerea în practica curentă a acestor metode de clasificare a pacienţilor a avut ca scop reglementarea problemelor de ordin financiar apărute în ţările în care finanţarea spitalelor se baza pe un sistem de asigurări de sănătate. Ca rezultat a utilizarii acestora, s-a redus numărul spitalizărilor, a duratei acestora şi s-au realizat economii de 20% faţă de perioadele anterioare. Totodată, pe baza DRGs şi APGs în finanţare s-a introdus Sistemul de plată prospectiv (Prospective payment system - PPS). Prin acest sistem, spitalele şi cabinetele medicale sunt plătite pentru fiecare pacient asistat, la valoarea fixată/DRG (APG) la care aparţine pacientul respectiv (1, 3, 7).

Clasificarea în grupe omogene este în principal un instrument de gestiune având o importantă utilizare secundară în următoarele direcţii: stabilirea necesităţilor şi priorităţilor în îngrijirile medicale a unei populaţii, extrapolarea caracteristicilor găsite pentru întreaga populaţie din care face parte grupa respectiva de pacienţi, evaluarea structurii şi functionalităţii sistemului sanitar, a calităţii asistenţei medicale şi a performanţelor realizate, analiza şi compararea activităţii diferitelor unităţi medicale. Se pot solicita determinarea diverşilor parametrii de interes (indicatori ai stării de sănătate a populaţiei etc.), elemente care sunt esenţiale pentru iniţierea şi coordonarea obiectivă a unei reforme sanitare.

1. Grupele omogene de pacienţi asistaţi în spital - Diagnosis Related Groups (DRGs)

DRGs sunt utilizate pentru spitalizarea de scurtă durată, bolnavii fiind clasificaţi pe baza frecvenţei relative a diagnosticelor, prezenţa sau absenta unei intervenţii chirurgicale, prezenţa complicaţiilor sau a patologiei asociate şi vârstă.

Omogenitatea acestor grupe este dublă, medicală (grupurile definite reunesc bolnavi comparabili în termeni de patologie, proceduri diagnostice şi terapeutice) şi economică (în fiecare grup, bolnavii consumă resurse echivalente).

Clasificarea se subdivide în 23 de Categorii Majore de Diagnostice (CMD) care corespund patologiilor după aparate şi sisteme. O ultimă categorie majoră (CMD 24) regrupează diferitele tipuri de tratamente iterative.

Nomenclatura clasificării cuprinde: codul DRG notat cu trei cifre, codul CMD notat cu două cifre, caracterul chirurgical sau medical al DRG după prezenţa sau absenţa actului chirurgical, notat cu o literă (C sau M), indicele de pondere a îngrijirilor, propriu fiecărui DRG (notat cu o cifră) şi numele fiecărui DRG, care caracterizează un ansamblu definit de patologie şi/sau proceduri.

Grupele sunt mutual exclusive şi exhaustive, permiţând clasificarea tuturor bolnavilor spitalizaţi.

Calcularea costului fiecărei grupe omogene de bolnavi se face prin acordarea unui scor care se va transforma (utilizând diferiţi coeficienţi) în tarif/DRG/pacient.

Numărul de grupe omogene este de aproximativ 1000, ceea ce permite o manevrare uşoară şi încadrarea unui număr suficient de mare de bolnavi în grupele cele mai frecvente. Astfel, fiecare spital îşi poate analiza şi evalua activitatea proprie.

Pentru producerea DRGs este necesară realizarea de Rezumate de Ieşire Standardizate (RIS). Completarea RIS se face prin extragere automată a datelor din Dosarul informatizat al pacientului (Foaia de observaţie clinică - în practica românească) de fiecare dată când un bolnav este externat din secţia de internări de scurtă durată dintr-un spital. RIS conţine date care să evite completarea dublă (numărul de identificare a unităţii sanitare, numărul acordat fiecărui RIS), date care verifică exhaustivitatea înregistrărilor şi totodată funcţionalitatea sistemului sanitar (modalitatea de internare respectiv de externare din unitatea medicală), date administrative (vârstă, sex, data internării, data externării, prima spitalizare pentru acelaşi diagnostic) şi date medicale (diagnostic principal considerat a fi cauza pentru spitalizarea actuală, diagnosticul secundar reprezentat de patologia asociată sau complicaţiile survenite în cursul spitalizării – ambele utilizează codurile OMS din Clasificarea internaţională a bolilor).

Culegerea şi accesul la informaţiile necesare se face prin sistemul informaţional informatizat al spitalului, coordonat de un Departament de Informaţie Medicală (DIM), care este o structură transversală, cu relaţii bidirecţionale către toate secţiile şi compartimentele spitalului (3, 6, 7, 8, 11). Acesta asigură cunoaşterea activităţii medicale, legătura între datele economice şi medicale prin DRGs, urmărirea îngrijirilor infirmiere acordate bolnavilor. Pe lângă producerea continuă a RIS şi DRGs, DIM asigură epidemiologia de intervenţie (asistenţa infecţiilor nosocomiale, hemovigilenţa şi farmacovigilenţa) şi face analiza datelor tratate periodic (semestrial).

Echipamentul informatic de bază este reprezentat de utilitare de culegere, de grupare de RIS, codificare DRGs, calcul de costuri, legături în reţea, Intranet şi Internet. Prin informaţiile produse, acestea asigură utilizările interne; contribuie la alimentarea unei baze de date locale şi asigură comunicarea externă cu autorităţile de tutelă (Ministerul Sănătăţii, Casa de Asigurări de Sănătate) permiţând extragerea datelor pentru alimentarea diferitelor baze de date de aici.

Dosarul medical, este actualizat în mod constant şi cuprinde toate internările unui pacient în secţia respectivă în ordine cronologică. Gestiunea şi conservarea acestora este centralizată la nivelul DIM, respectând regulile referitoare la confidenţialitatea informaţiilor medicale nominale, ca şi a celor de cod a deontologiei. În acest fel se facilitează mult accesul la informaţia medicală şi tratarea sa.

2. Grupele omogene de pacienţi ambulatorii - Ambulatory Patient Groups (APGs)

APGs este un sistem de clasificare dezvoltat pentru a fi utilizat ca bază pentru Sistemul de plată prospectiv (Prospectiv Payment System - PPS) a asistenţei pacienţilor din ambulatoriu (1,4). Sistemul ambulator are avantaje rezultate din lipsa necesităţii fondurilor pentru cazare, masă, gărzi etc.

Unitatea de bază in clasificarea APGs este vizita (consultaţia) medicală, similar pentru DRGs fiind internarea. Vizita medicală reprezintă contactul între pacient şi personalul medical. Această vizită medicală poate să fie pentru o procedură, evaluare medicală sau o investigare. Pentru fiecare tip de vizită medicală se poate stabili un preţ prospectiv incluzând toate serviciile de rutină (hematologice, radiologice etc.).

Variabilele pentru clasificare pot fi diagnosticul principal sau procedura medicală aplicată. Dacă se utilizează diagnosticul principal, procedeul este asemănător clasificarii DRG, diagnosticul fiind utilizat pentru alegerea categoriei majore de diagnostic (CMD), iar în fiecare CMD vârsta şi complicaţiile sau bolile asociate completează clasificarea. Dacă se utilizează procedura medicală, aceasta este consecinţa consultaţiei medicale şi va consuma cea mai mare parte din resursele asociate consultaţiei. Deoarece o procedură poate fi utilizată la mai multe diagnostice, numărul de APGs va fi mai mic şi mai uşor de manevrat.

Sistemul de clasificare APG are acelasi rol în gestiune ca şi DRGs şi deasemenea în mod secundar impulsionează schimbări în management, comunicaţii, bilanţul de costuri şi planificare în interiorul unităţii sanitare. Prin urmare aceleaşi beneficii pot foarte probabil să apară şi în cazul setului ambulator.

3. Grupele Omogene pentru pacienţii cu spitalizarea prelungită sunt în elaborare.

MATERIAL ŞI METODE

Date fiind avantajele oferite de clasificarea în grupe omogene de pacienţi, posibilitatea implementării acesteia în practica românească şi totodată a utilizărilor secundare, ne-am propus să le evaluăm printr-un studiu pilot, realizat într-un dispensar urban pentru adulţi din municipiul Cluj - Napoca. Anul de referinţă ales a fost anul 1997. Din punct de vedere al populaţiei asistate, în perioada analizată, asistenţa ambulatorie era asigurată conform unei teritorializări şi divizată pentru adulţi şi copii. Evidenţele de bază (Fişa medicală de consultaţie) se completau pentru pacienţii care se prezentau la cabinet, având diverse solicitări care necesitau înscris medical. Nu se înregistrau date privind populaţia arondată conform teritoriului şi care nu a avut nici o solicitare la dispensar. Din fişele existente în dispensar, prin extragere la întâmplare, am inclus în studiu acele fişe care aveau datele înscrise complet, identificând astfel un număr de 311 pacienţi adulţi. Pentru a analiza evoluţia în timp a asistenţei medicale, am ales ca an de comparaţie anul 1987, investigând astfel o perioadă de 10 ani. În lotul martor, prin procedura de formare de perechi 1 : 1, s-au căutat persoane care în 1987 aveau aceeaşi vârstă, acelaşi sex şi locuiau în acelaşi cartier. Stratificarea după vârstă a împărţit lotul într-o grupă adulţi (pacienţi până la 60 ani) şi una vârstnică (pacienţii de 60 de ani şi peste această vârstă).

Sursa datelor a fost reprezentată în principal de "Fişa medicală de consultaţie" a fiecărui pacient, date completate cu informaţii din fişele de consultaţie din policlinică şi foile de observaţie din spitalele unde au fost internaţi pacienţii incluşi în grupul de studiu. Asistaţi în dispensar sau policlinică am considerat pacienţii care au avut cel puţin o consultaţie la acest nivel în cursul anului 1997, iar asistaţi în spital am considerat pacienţii care au avut o internare, respectiv 2 sau mai multe internări în cursul aceluiaş an.

Pentru clasificarea DRGs am ales varianta franceză, iar pentru clasificarea în APGs am ales ca variabilă de bază diagnosticul principal. Datele necesare clasificării în DRGs s-au cules în principal din copia biletului de ieşire din spital anexată la Fişa medicală de consultaţie, iar în cazurile în care aceasta lipsea s-a apelat la Foaia de observaţie clinică. Pentru producerea grupelor omogene a pacienţilor din ambulator (dispensar şi policlinici) - Ambulatory Patient Groups (APGs) am utilizat datele prezente în Fişa de consultaţie din dispensar şi policlinică. Pentru fiecare pacient pe lângă codul clasificării internaţionale a bolilor am înscris, pe baza datelor disponibile, codul clasificării în grupe omogene DRGs respectiv APGs.

Culegerea datelor s-a facut în mod unitar în vederea prelucrării acestora cu ajutorul calculatorului, conform unei "Fişe chestionar" de concepţie proprie. Informaţiile din fişele chestionar au fost constituite într-o bază de date, înregistrându-le într-un fişier de tip "table" a programului informatic ACCESS. Pentru prelucrarea statistică am beneficiat de facilităţile programului Excel şi Epi Info 6, 04. 1994 - programul Analysis, Epitable şi Statcalc.

Neavând la dispoziţie până la data respectivă, Dosarul Informatizat al Pacientului (în perioadele de spitalizare), respectiv Fişa Informatizată a pacientului (în ambulator), datele au fost culese pe formulare imprimate pe hârtie, iar pentru constituirea bazei de date în vederea prelucrărilor statistice ulterioare am utilizat un calculator IBM - PC 586.

REZULTATE

Populaţia studiată a fost reprezentată de pacienţi cu vârsta între minima de 20 de ani, maxima de 92 de ani, vârsta medie de 63 ani, iar modulul vârstei de 65 ani. Grupa de vârstă dominantă (fig. 1) a fost 60 - 69 de ani cuprinzând 54% din pacienţi. Profilul ocupaţional (fig. 2), concordând cu vârsta este reprezentat de pensionari după vârstă 84,9%, pensionari din cauză de boală 3,8%, muncitori 3,9%, funcţionari 3%, intelectuali 1,6% şi 2,9% fără ocupaţie. Distribuţia după sex (fig. 3) arată o mai bună cuprindere în asistenţa medicală a femeilor faţă de bărbaţi, în ambele straturi: la adulţi 34,6% sunt pacienţi de sex masculin şi 65,4% de sex feminin ($p < 0{,}001$) iar la grupa $\geq$ 60 de ani, 36% sunt pacienţi de sex masculin şi 64% de sex feminin ($p < 0{,}001$).

Asistenţa medicală în 1987 (fig. 4) a fost solicitată în mod semnificativ mai frecvent de populaţia vârstnică, în dispensar fiind asistaţi 90,7% dintre aceştia, faţă de 70,6% din adulţi ($p < 0{,}001$), în Policlinică 53% faţă de 37.3% din adulţi ($p < 0{,}001$); spitalizare unică au necesitat 74,6% faţă de 61,3% din adulţi ($p = 0{,}027$) şi spitalizări multiple au avut 22,5% faţă de 12 % din adulţi ($p = 0{,}048$).

În anul 1997 (fig. 5), după un interval de 10 ani, se ajunge la egalizarea solicitărilor adulţilor cu a vârstnicilor, în dispensar fiind asistaţi 76% din pacienţii <60 de ani şi 79,7% din cei ≥ 60 de ani, deasemeni pentru spitalizarea unică, fiind asistaţi în acest fel 84% din pacienţii <60 de ani şi 85,2% din cei $\geq$ 60 de ani; diferenţa privind spitalizările multiple, 34,3% pentru vârstnici şi 26,7% pentru adulţi, este nesemnificativă statistic ($p = 0{,}21$). Asistenţa specializată în policlinică este solicitată în mod semnificativ mai frecvent de către vârstnici, fiind asistaţi astfel 31,8% dintre aceştia faţă de numai 16% din pacienţii <60 de ani ($p = 0{,}008$).

Asistenţa medicală a vârstnicilor, în evoluţie, la interval de 10 ani, 1987 - 1997 (fig. 6), înregistrează o scădere semnificativă a asistenţei în dispensar de la 90,7% la 79,7% ($p < 0{,}001$) şi în policlinică de la 53% la 31,8% ($p < 0{,}001$), iar asistenţa în spital creşte semnificativ, atât prin spitalizările unice de la 74,6% la 85,2% ($p = 0{,}004$), cât şi prin cele multiple de la 22,5% la 34,3% ($p = 0{,}004$).

În acelaşi interval 1987 - 1997, asistenţa medicală pentru subgrupa adulţilor (fig. 7) creşte nesemnificativ în dispensar de la 70,6% la 76% ($p = 0{,}46$), scade în mod semnificativ în Policlinică de la 37,3% la 16% ($p = 0{,}003$) şi creşte pentru spitalizarea

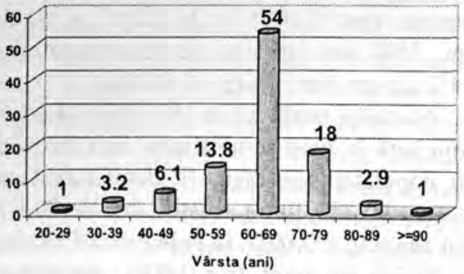


Fig. 1. Distribuţia după grupe de vârstă a pacienţilor din lotul studiat

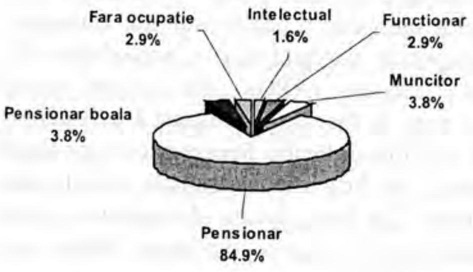


Fig. 2. Distribuţia după ocupaţie a pacienţilor din lotul studiat

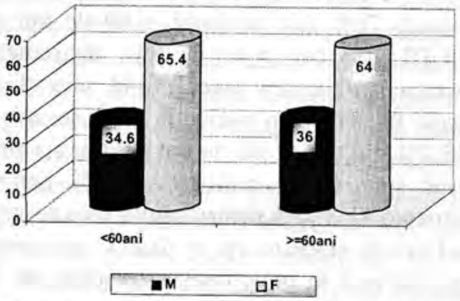


Fig. 3. Distribuţia după sex a pacienţilor din lotul studiat

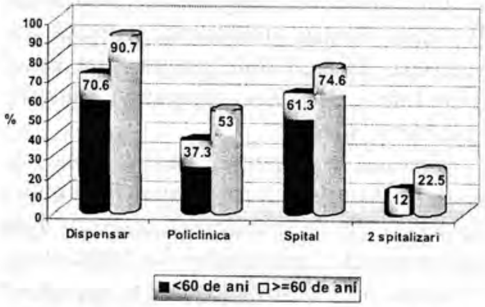


Fig. 4. Asistenţa medicală a pacienţilor din lotul studiat în 1987

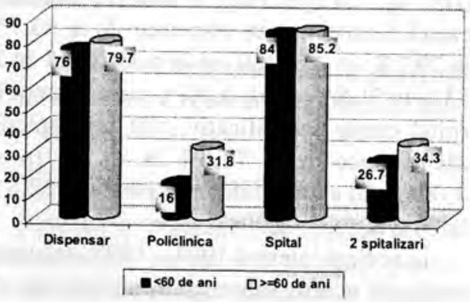


Fig. 5. Asistenţa medicală a pacienţilor din lotul studiat în 1997

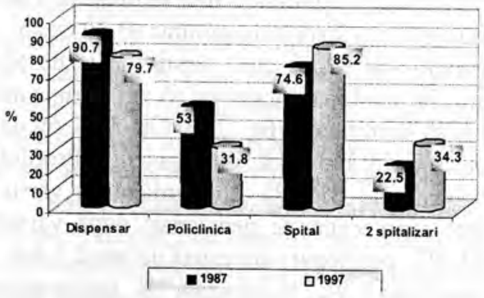


Fig. 6. Asistenţa medicală la pacienţii peste 60 ani, comparativ 1987 - 1997

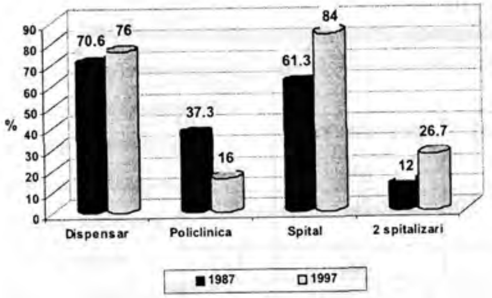


Fig. 7. Asistenţa medicală la pacienţii sub 60 ani, comparativ 1987 - 1997

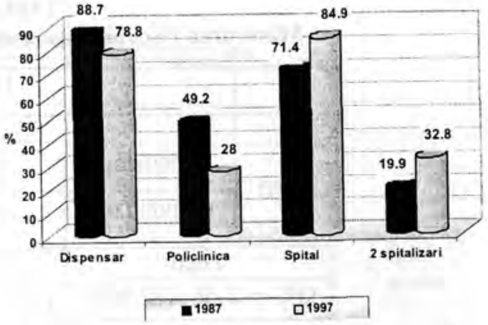


Fig. 8. Asistenţa medicală, comparativ 1987 - 1997

TABELUL I

Măsurarea riscului de spitalizare a vârstnicilor (≥60 de ani), în anul 1987.

1987	Spitalizare		Total
	DA	NU	
≥60 ani	176	60	236
<60 ani	46	29	75
Total	222	89	311
RR= 1,22 (IC: 1 - 1,48)		p= 0,02	

TABELUL II

Măsurarea riscului de spitalizare a vârstnicilor (>60 de ani), în anul 1997.

1997	Spitalizare		Total
	DA	NU	
≥60 ani	204	32	236
<60 ani	60	15	75
Total	264	47	311
RR= 1,08 (IC: 0,95 - 1,22) p= 0,17			

unică de la 61,3% la 84% (p = 0,001) cât şi pentru spitalizările multiple de la 12% la 26,7% (p = 0,02).

Global (fig. 8), evoluţia asistenţei medicale pentru întreg lotul studiat, pe o perioadă de 10 ani, înregistrează o scădere semnificativă a asistenţei ambulatorii în dispensar de la 88,7% la 78,8% (0,001 < p < 0,002), în Policlinică de la 49,2% la 28% (p<0,001) şi o creştere a asistenţei în Spital prin spitalizări unice de la 71,4% la 84,9% (p<0,001) şi prin spitalizări multiple de la 19,9% la 32,8% (p<0,001).

Măsurarea asocierii între vârstă şi acordarea de îngrijiri medicale sub formă de spitalizare prin Riscul Relativ (RR) în 1987 (tabelul I) arată un risc crescut al vârstnicilor ≥ 60 de ani de a fi spitalizaţi faţă de adulţi < 60 de ani: RR = 1,22 (IC 95%: 1-1,48), p=0,02 iar în 1997 (tabelul II), acest risc devine nesemnificativ: RR = 1,08 (IC 95%: 0,95 - 1,22) cu p= 0,17. Riscul de spitalizare a persoanelor adulte în 1997 faţă de 1987, măsurat în cadrul anchetei caz - martor cu împerechere 1 : 1, prin Odds Ratio (OR) este de 2,56 ori mai mare: OR = 2,56 (IC 95%: 1,61 - 4,09) cu p<0,001 (tabelul III).

Patologia asistată, evaluată prin Categoriile Majore de Diagnostic (fig. 9) evidenţiază în spital dominanţa şi totodată creşterea CMD 05 "Afecţiuni ale aparatului circulator", CMD 11 "Afecţiuni renale şi ale căilor urinare" şi CMD 01 "Afecţiuni ale Sistemului nervos" şi o reducere a CMD 10 "Afecţiuni endocrine, metabolice şi nutri-

TABELUL III

Măsurarea riscului pentru spitalizare în 1997 faţă de 1987

		1987		Total
		Spitalizaţi	nespitalizaţi	
1997	spitalizaţi	195	69	264
	nespitalizaţi	27	20	47
Total		222	89	311
OR = 2,56 (IC 95% : 1,61 - 4,09) p < 0,001				

ţionale“, CMD 07 “Afecţiuni hepato - biliare şi ale pancreasului“, CMD 08 “Afecţiuni musculo - scheletice şi ale ţesutului conjunctiv“ şi CMD 04 “Afecţiuni ale aparatului respirator”. În ambulator (fig. 10) deasemenea domină şi creşte patologia reprezentată de CMD 05, apar afecţiunile oculare în îngrijirile ambulatorii prin CMD 02 “Afecţiuni ale ochiului”, iar CMD 06 “Afecţiunile aparatului digestiv” şi CMD 08 “Afecţiuni musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv“ sunt în scădere.

Dintre DRGs (fig. 11) domină şi creşte DRG 191 “Hipertensiunea arterială“, DRG 418 “Diabet la vârsta de peste 35 ani“ şi DRG 190 “Afecţiuni coronariene şi alte afecţiuni neprecizate la vârsta de sub 70 ani, fără complicaţii sau boli asociate”, DRG 288 “Afecţiuni hepatice cu excepţia tumorilor maligne, cirozei şi hepatitei alcoolice, la pacienţi sub vârsta de 70 de ani, fără complicaţii sau boli asociate” şi scad : DRG 421 “Tulburări de nutriţie şi metabolice la vârsta între 18 - 69 de ani”, DRG 343 “Patologia rahidiană tratată medical” şi DRG 287 “Afecţiuni hepatice cu excepţia tumorilor maligne, cirozei şi hepatitei alcoolice, la pacienţi peste 69 de ani şi/sau prezenţa complicaţiilor sau patologiei asociate”. În ambulator (fig. 12) creşte asistenţa pentru APG 191, APG 62 “Alte afecţiuni oculare la vârsta de peste 17 ani” şi APG 137 “Bronşite şi astm la pacienţi de 18 - 69 de ani fără complicaţii sau boli asociate”.

DISCUŢII

Evaluarea posibilităţii introducerii şi aplicării metodei de clasificare în grupe omogene utilizând un eşantion de populaţie adultă a identificat o structură după grupele de vârstă, cu predominenţa vârstnicilor. Acest fenomen este concordant cu evoluţia populaţiei generale din România în care sporul natural la 1000 locuitori a evoluat în sens negativ (în 1989 a fost de 5,3 ; în 1990 de 3 ; în 1991 de 1 ; în 1992 de - 0,2 ; în 1993 de - 0,6 ; în 1994 de -0,8 şi în 1995 de -1,6), rezultatul fiind îmbătrânirea populaţiei. Pentru o astfel de populaţie decesul este un fenomen aşteptat a se petrece mai frecvent, analiza lui crescând în importanţă. În acest sens, în anul 1995, în România ratele mortalităţii după cauza de deces au fost în ordine descrescătoare de : 736,1 la 100.000 locuitori prin afecţiuni cardiovasculare, 165,5 $\%_{000}$ prin tumori, 78,6$\%_{000}$ prin accidente, otrăviri, traumatisme, 75,8$\%_{000}$ prin boli ale aparatului respirator şi 68,2$\%_{000}$ prin boli ale aparatului digestiv.

Populaţiile de vârstnici se caracterizează prin solicitarea mai frecventă a asistenţei medicale atât spitaliceşti cât şi ambulatorii. Pe de altă parte, este evidentă patologia de fond reprezentată de boli cronice degenerative. Astfel se consumă resurse mai ales spitaliceşti care sunt costisitoare, dar şi servicii ambulatorii. Pe lângă asistenţa medicală solicitată în ambulator şi în unităţile cu spitalizare de scurtă durată pentru care deja

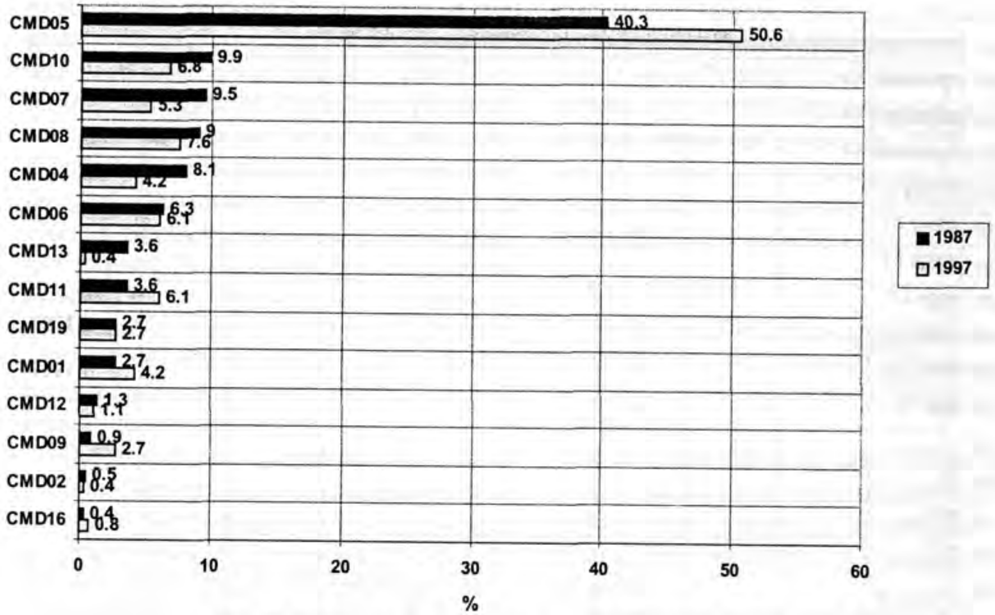


Fig. 9. CMD asistate în spital, comparativ 1987 - 1997

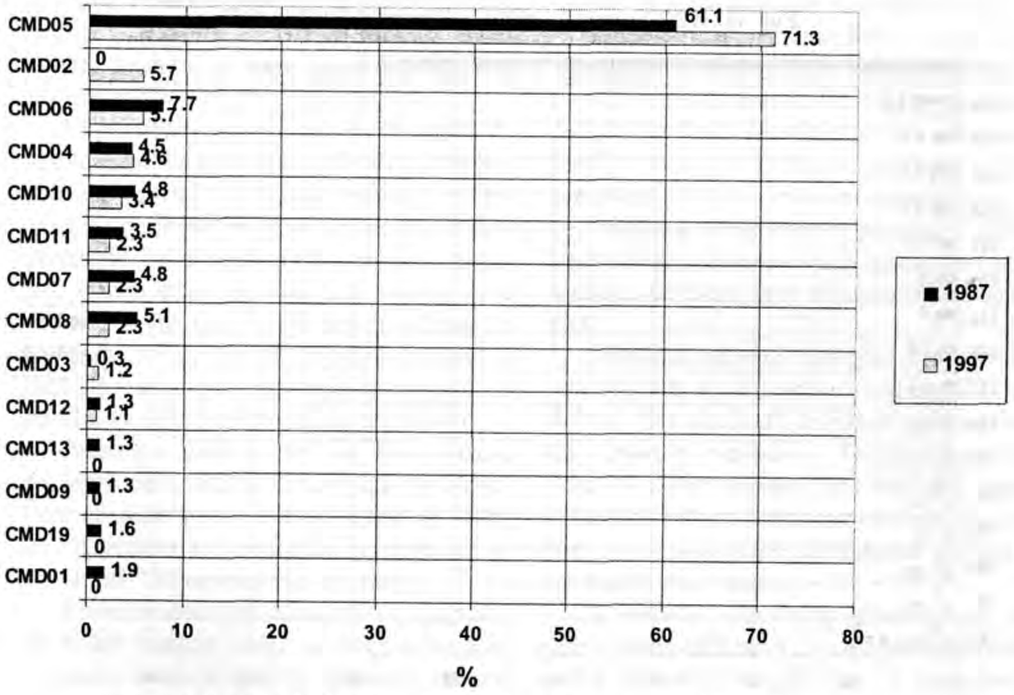


Fig. 10. CMD asistate în ambulator, comparativ 1987 - 1997

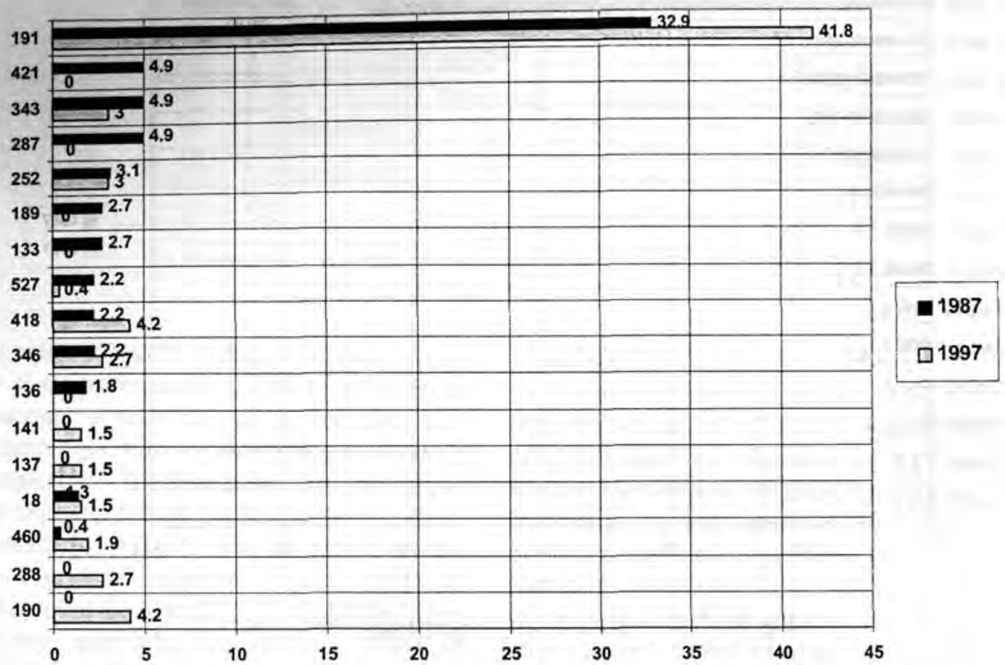


Fig. 11. DRG asistate în spital, comparativ 1987 - 1997

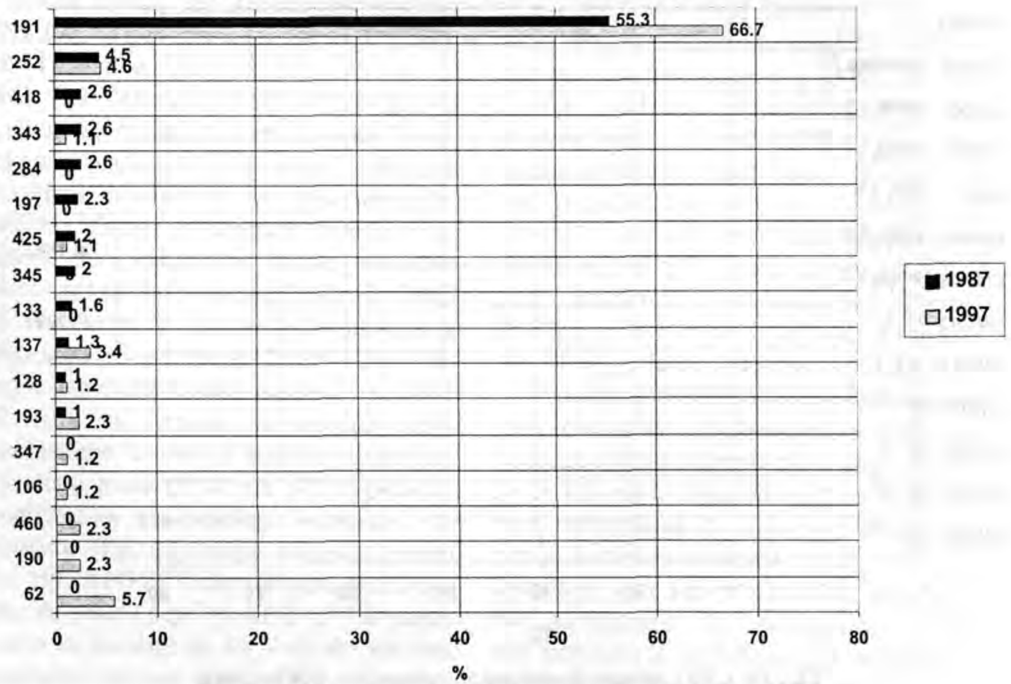


Fig. 12. APG asistate în ambulator, comparativ 1987 - 1997

există metode de clasificare a pacienţilor în grupe omogene, pentru asistarea bolilor cronice degenerative este necesară clasificarea în grupe omogene pentru această patologie care necesită supraveghere de lungă durată şi îngrijiri pe termen lung. În acest sens este necesară dezvoltarea unei clasificări tip casemix pentru îngrijiri medicale de durată, care să poată fi utilizată atât pentru stabilirea priorităţilor în internarea în spitalele cu spitalizare de lungă durată şi pentru alocarea adecvată de resurse pentru aceste îngrijiri care se adresează unor pacienţi cu risc crescut de evoluţie severă.

Datele utilizate în actualul sistem informaţional din spital şi din ambulator sunt suficiente pentru a putea realiza clasificarea în grupe omogene de pacienţi, cod care poate fi înscris alături de codul clasificării internaţionale a bolilor. În mod tradiţional deocamdată, această procedură este făcută manual prin înscriere în evidenţele medicale de bază. Pentru a produce în mod curent şi pentru a dezvolta această metodă de clasificare, actualul sistem informaţional este necesar să fie informatizat/computerizat.

Cuprinderea mai bună a persoanelor de sex feminin în asistenţa medicală la dispensarele teritoriale se poate explica prin înscrierea persoanelor de sex masculin la dispensarele de intreprinderi unde sunt angajaţi, durata medie de viaţă mai mare pentru femei (72 ani faţă de 68 pentru bărbaţi în 1996) la care se adaugă un exces numeric în populaţia generală. Tranziţia la medicul de familie va impune rezolvarea problemei.

Patologia pentru care au fost asistaţi pacienţii (din ambele loturi) atât în ambulator cât şi în spital, este dominată de CMD 05 "Afecţiuni ale aparatului circulator" şi DRG 191 "Hipertensiune arterială".

Evoluţia asistenţei medicale în intervalul de 10 ani analizat (1987 - 1997) a fost spre creşterea semnificativă a spitalizărilor atât unice cât şi multiple, atât pentru populaţia vârstnică cât şi adultă, asistenţă care este costisitoare. Totodată asistenţa ambulatorie, în dispensar şi în policlinică, s-a redus semnificativ. Pe lângă modificările politice, economice şi sociale apăute în acest interval de timp, explicarea în mod obiectiv a acestei evoluţii trebuie să fie făcută prin anchete epidemiologice mai ample de evaluare a funcţionalităţii sistemului sanitar actual.

CONCLUZII

Producerea DPGs respectiv APGs, în sistemul sanitar actual, prin metoda tradiţonală de înscriere şi transmitere a informaţiilor, este posibilă.

Pentru producerea curentă de grupe omogene de pacienţi este necesară dezvoltarea şi perfecţionarea sistemului informaţional de spital şi din ambulatoriu, cu toate structurile adiacente.

Dispunerea de astfel de informaţii poate servi la iniţierea şi coordonarea pe criterii obiective a schimbărilor necesare în sistemul sanitar în orice moment al evoluţiei sale.

Predominenţa vârstnicilor în lotul studiat, reflectă fenomenul de îmbătrânire a populaţiei din România. Persoanele vârstnice solicită în mod semnificativ mai frecvent îngrijiri medicale pentru o patologie reprezentată de afecţiuni cronice degenerative.

Patologia dominantă în populaţia adultă studiată este reprezentată de afecţiunile aparatului circulator prin hipertensiunea arterială.

Deoarece pacienţii omogeni din punct de vedere medical consumă aceeaşi cantitate de resurse este necesară standardizarea activităţii practice medicale. Organizatoric, în actualul sistem sanitar, este necesară separarea serviciilor medicale spitaliceşti, în servicii cu spitalizare de scurtă durată respectiv cu durată mai lungă.

În evoluţie solicitarea spitalelor este în creştere semnificativă concomitentă cu reducerea solicitării îngrijirilor în ambulator. Riscul pentru spitalizare a populaţiei adulte, într-un interval de 10 ani fiind de 2,56 ori mai mare, asistenţă medicală devine costisitoare în special pentru vârstnici care sunt la risc de evoluţie severă.

Motivarea suprasolicitării asistenţei medicale în spital, trebuie să fie identificată utilizând anchete epidemiologice mai ample de evaluare a funcţionalităţii sistemului sanitar actual.

BIBLIOGRAFIE

1. Averill R. F., Goldfield N. I., Gregg L., Grant Thelma, Shafir B. V., Mullin R. L., Development of a Prospectiv System for Hospital - Based Outpatient Care, *3M Health Information Systems Working Paper*, Florence, Italy, 1997.
2. Hautemaniere A., *La santé a reformer !* , Ed. CRAM, Rouen, France, 1996.
3. Pourvourville G., La Gestion Médicalisée ou le Case-Mix management au quotidien, Texte du Congres, Paris, 1989.
4. Taylor R. J., Taylor Susan, *The AUPHA manual of health services management*, Ed. Aspen Publishers, Graithersburg, Maryland, 1994.
5. *** Catalogue des actes medicaux, Ministere des Affaires Sociales de la Santé et de la Ville, France, 1994.
6. *** Formation, initiale des practiciens conseils - hospitalisation. Les systemes dîinformations. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salarie - Service Medical, France, 1995.
7. *** Guide méthodologique de production des resumes de sortie du PMSI, Ministere des Affaires Sociale de la Santé et de la Ville, France, 1994.
8. *** Statistique annuelle des etablissements de santé, SAE '95, Ministere du Travail et des Affaires sociales, Service des Statistique des Etudes et des Systemes d'information, Bureau des statistique des etablissements d'hospitalisation, France, 1995.
9. *** La SECU a 50 ans, Assurance Maladie, Caisse Nationale, France, 1995.
10. *** Une histoire de la nomenclature générale des actes paréssionnels, Caisse Nationale de l'Assurance Maladie, France, 1995.
11. *** L'hospitalisation publique et privée en Haute Normandie, Direction Regionale des Affaires Sanitaires et Sociales de Haute Normandie, France, 1991.

NOUTATE

ANTAGONIŞTII RECEPTORILOR ENDOTELINEI ÎMBUNĂTĂŢESC PARAMETRII HEMODINAMICI LA PACIENŢII CU INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ

Endotelina-1, un puternic vasoconstrictor, are niveluri crescute în insuficienţa cardiacă şi pare a juca un rol important în patogeneza acestei boli. Pornind de la acest mecanism, administrarea unui antagonist al receptorului endotelinei pare a avea un rol benefic în tratamentul bolii. Studiul de faţă a cuprins 38 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă clasa NYHA III şi cu fracţie de ejecţie (FE) < 35%, la care s-a administrat tezosentan în perfuzie de 4 ore. Parametrii hemodinamici au fost înregistraţi înainte şi după perfuzie şi s-au obţinut următoarele rezultate : tratamentul cu tezosentan a indus o creştere semnificativă a indicelui cardiac şi o scădere importantă a rezistenţei vasculare sistemice şi pulmonare, fără a modifica frecvenţa cardiacă. Aceste modificări hemodinamice au fost dependente de doza administrată. Tratamentul a fost bine tolerat de pacienţi şi nu s-au observat efecte de rebound la oprirea perfuziei. În concluzie, antagoniştii receptorilor endotelinei îmbunătăţesc hemodinamica în insuficienţa cardiacă. (Schalcher C., Cotter G., Reisin L. et al., The dual endothelin receptor antagonist tezosentan acutely improves hemodynamic parameters in patients with advanced heart failure, *Am Heart J*, 2001, 142 (2), 340-349)

Ioana Dana Alexa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

DISFUNCŢIA DIASTOLICĂ A VENTRICULULUI STÂNG LA PACIENŢI CU CARDIOPATIE CORONARIANĂ : PARTICULARITĂŢI CLINICE

F. Mitu[1], Magda Mitu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a VI-a Medicală
2 Spitalul Clinic de Recuperare
Clinica a VI-a Medicală

CLINICAL ASPECTS OF THE LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION AT PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE (Abstract) : Is is known that, besides the sistolic disfunction, the presence of diastolic disfunction influences the prognosis of patients with coronary heart disease. The aim of the paper is to study the influence of the presence of diastolic disfunction upon the clinical profile and the functional capacity of the patients with coronary heart disease. **Methods**. 189 patients with ischemic heart disease (chronic myocardial infarction, stable angina, ischemic cardiomiopathy) underwent an echocardiographic examination. The diastolic disfunction was assessed at the Doppler examination, by the the ratio of the E and A velocities. Consequently, 138 patients had a E/A ratio under 1 or above 2 and were considered with diastolic disfunction (group A) ; the other 47 with E/A ratio between 1-2 were included in group B. After the clinical evaluation, 80 patients underwent an exercise testing (47 of group A and 33 of group B). **Results**. Group A had a greater mean age (62.8 ± 11.7 vs 51.5 ± 11.6 years, $p=0.00006$) and more females (72.5% vs 46.8%, $p=0,001$) ; dispnoea was more frequent and severe (NYHA II-IV), the arterial pressure higher ($146/85 \pm 25/13$ mmHg vs $136/79 \pm 26/15$ mmHg, $p=0.004$) and cardiac rate higher (82 ± 18 vs 69 ± 11/min, $p=0.0003$). The echocardiographic assessement revealed a more severe sistolic disfunction and a lower ejection fraction ($50.3 \pm 10.6\%$ vs $55.7 \pm 10.6\%$, $p=0,003$). At the exercise testing, the maximum level and the duration of exercise were lower at group A than group B (5.41 ± 2.07 MET vs 7.23 ± 2.78 MET, $p=0.001$ respectively 8.4 ± 4.5 min vs 11.4 ± 4.9 min, $p=0,01$). **Conclusions**. The presence of diastolic disfunction is higher at older patients and at those with associated arterial hypertension. Dispnoea correlates with the presence and severity of diastolic disfunction and the exercice capacity is lower at these patients. **Key words** : DIASTOLIC DYSFUNCTION, CORONARY HEART DISEASE.

Funcţia diastolică a ventriculului stâng este constant afectată în toate formele de cardiopatie ischemică. Cel mai frecvent disfuncţia diastolică este izolată, alteori ea însoţeşte disfuncţia sistolică ventriculară (3). În cardiopatia ischemică cronică precum angina pectorală, modificarea principală în diastolă este relaxarea incompletă sau relaxarea întârziată, care are drept consecinţă o creştere a presiunii în raport cu volumul telediastolic. În situaţia coexistenţei şi a unui infarct miocardic vechi, la modificările de relaxare ale miocardului neinfarctizat se adaugă alterarea ireversibilă a proprietăţilor elastice ale cicatricii de infarct. Dezvoltarea hipertrofiei compensatorii prin procesul de remodelare accentuează rigiditatea zonei adiacente infarctului, iar modificările ischemice ale miocardului neinfarctizat agravează tulburările de relaxare. Toate aceste modificări conduc la o neuniformitate a relaxării ventriculare şi accentuează disfuncţia diastolică.

Existenţa disfuncţiei diastolice generează manifestări de insuficienţă cardiacă, precum dispneea până la edem pulmonar acut, chiar în absenţa disfuncţiei sistolice asociate. Diagnosticul prezenţei disfuncţiei diastolice şi aprecierea severităţii sale sunt importante din punct de vedere al prognosticului, independent de prezenţa disfuncţiei sistolice.

Pornind premisele de mai sus, lucararea de faţă şi-a propus drept obiectiv evaluarea tulburărilor funcţiei diastolice la pacienţii cu fenomene de insuficienţă cardiacă şi conturarea profilului clinic al acestor bolnavi.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de studiu a fost reprezentat de 189 pacienţi cu boală coronariană cronică (infarct miocardic cronic, angină pectorală stabilă, cardiomiopatie ischemică, cardiopatie hipertensivă şi ischemică) şi cu disfuncţie cardiacă (sistolică şi/sau diastolică). Bolnavii au fost evaluaţi ecocardiografic bidimensional şi Doppler. Diagnosticul disfuncţiei sistolice a fost cel clasic, prin aprecierea tulburărilor regionale şi/sau difuze ale contractilităţii miocardice şi calcularea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng. Funcţia diastolică a fost evaluată prin metoda Doppler, după criteriile menţionate în tabelul I.

Conform acestor criterii, disfuncţie diastolică moderată au prezentat 138 pacienţi, iar disfuncţie severă 4 pacienţi. Datorită numărului mic reprezentat de cei cu disfuncţie severă, aceştia au fost incluşi în grupul celor cu disfuncţie moderată (grupul A). Funcţia diastolică a fost normală la 47 pacienţi (grupul B).

Variabilele studiate au fost vârsta, sexul, antecedentele de infarct miocardic, principalii factori de risc cardio-vascular, simptomele clinice, modificările tensiunii arteriale şi ale frecvenţei cardiace, modificările ecocardiografice, cu precădere ale funcţiei sistolice.

Analiza statistică a fost efectuată prin testul chi pătrat pentru variabilele calitative şi prin testul t Student pentru valorile numerice.

REZULTATE

Pacienţii cu disfuncţie diastolică au avut vârsta medie de 62,8 ± 11,7 ani, semnificativ mai mare ca a celor cu funcţie diastolică normală (p=0,0006) (tabelul II). În cadrul grupului cu disfuncţie diastolică, femeile au avut o vârstă medie semnificativ mai crescută : 66,8 ± 10,4 ani, comparativ cu a bărbaţilor, care a fost de 60,2 ± 11,7 ani (p=0,001). În grupul A, proporţia bărbaţilor a fost mai mică decât în grupul B, sexul feminin constituind, în grupul A, aproape jumătate din bolnavii cu tulburări ale funcţiei diastolice (p=0,006). De asemenea, hipertensiunea arterială, ca factor de risc, este prezentă la aproximativ trei sferturi din grupul A, comparativ cu prevalenţa ei de sub 1 la grupul B (p=0,001). Ceilalţi factori principali de risc cardio-vascular, precum fumatul, ereditatea, dislipidemia, diabetul zaharat, au avut prevalenţe asemănătoare la cele două grupe.

Faptul că bolnavii cu disfuncţie diastolică au vârstă mai înaintată pune în discuţie două aspecte : pe de o parte influenţa vârstei asupra modificărilor relaxării ventriculare, pe de altă parte influenţa bolii coronariene în apariţia şi evoluţia perturbărilor funcţiei diastolice (1,2,7).

Prezenţa disfuncţiei diastolice se corelează cu o mai mare prevalenţă a sexului feminin, alături de vârsta mai înaintată şi de proporţia mai mare a hipertensiunii arteriale. Aceste aspecte particulare au fost relevate şi în alte studii (5).

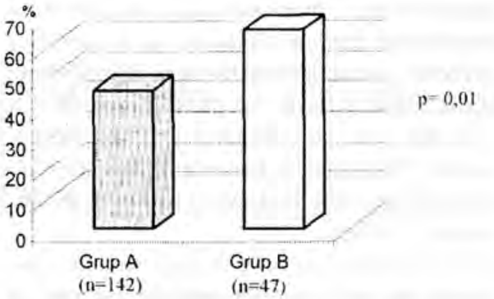


Fig. 1. Antecedente de infarct miocardic la cele două grupe

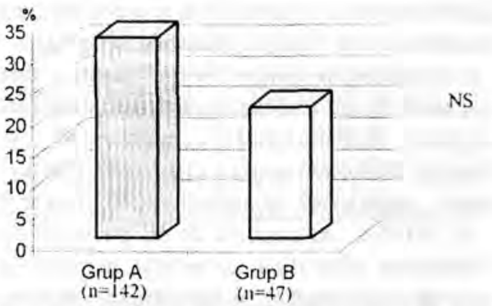


Fig. 3. Prevalenţa durerii anginoase la grupele studiate

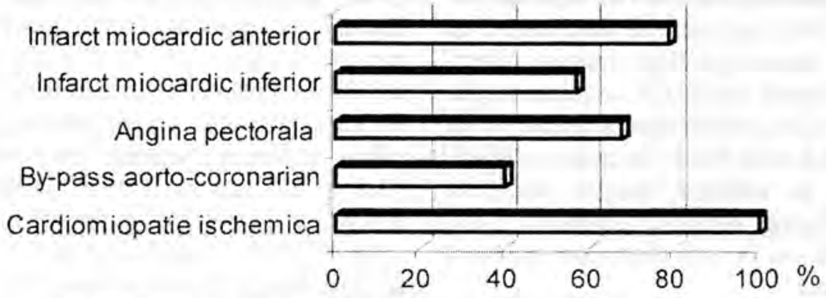


Fig. 2. Prevalenţa disfuncţiei diastolice la diferite categorii de pacienţi

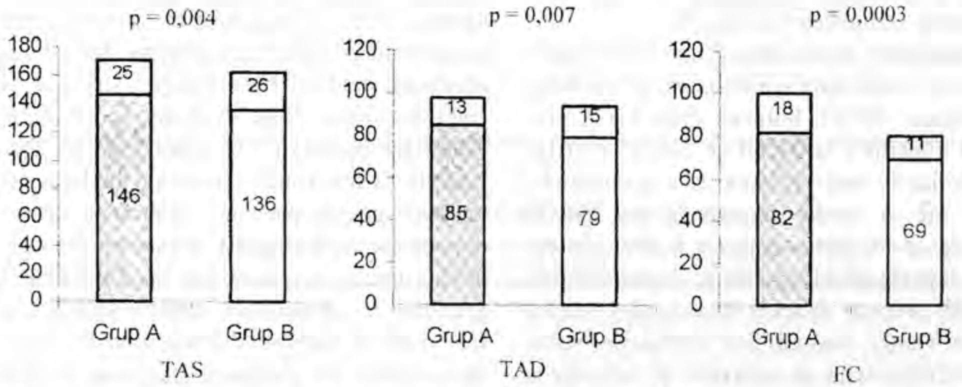


Fig. 4. Valorile tensiunii arteriale sistolice (TAS), diastolice (TAD) şi frecvenţei cardiace (FC) la grupurile studiate

Studierea prezenţei infarctului miocardic la cele două grupe a relevat preponderenţa pacienţilor cu infarct la grupul care nu prezintă disfuncţie diastolică (31p - 66%) în contrast cu proporţia mai mică a bolnavilor cu infarct la grupul cu disfuncţie diastolică (65p - 45,6%), diferenţă cu semnificaţie statistică (p=0,01) (fig. 1). La infarctul miocardic anterior vechi disfuncţia diastolică este mai frecventă (37/47p - 78,7%) ; la infarctul inferior este ceva mai scăzută (25/44p - 56,8%) (fig. 2). Bolnavii cu angină pectorală au disfuncţie diastolică în proporţie mai mare decât cei cu infarct (25/37p, 67,6%). Din cei 5 bolnavi cu by-pass aorto-coronarian, 2 au obiectivat tulburări diastolice. De remarcat că toţi pacienţii cu cardiomiopatie hipertensivă şi ischemică au modificări ale funcţiei diastolice (fig. 2).

Ca simptom clinic major, dispneea a fost prezentă la cea mai mare parte a pacienţilor. Bolnavii fără modificări ecografice de disfuncţie diastolică acuzau dispnee la eforturi mari, majoritatea încadrându-se în clasele 0 - II NYHA ; în contrast cu ei, pacienţii cu disfuncţie diastolică au relatat dispnee la eforturi mai mici, corespunzătoare claselor II - IV NYHA. Prezenţa dispneii şi severitatea ei sunt legate de existenţa tulburărilor funcţiei diastolice (tabelul III). Apariţia dispneii de efort reprezintă, de fapt, consecinţa clinică a creşterii presiunii venoase în teritoriul pulmonar, cauzată de creşterea presiunilor diastolice ventriculare şi atriale, chiar în condiţiile unei fracţii de ejecţie normale. Pacienţii cu alterarea funcţiei diastolice prezintă dispnee la eforturi semnificativ mai mici decât cei la care disfuncţia diastolică este absentă.

Durerea anginoasă a caracterizat 46 pacienţi cu disfuncţie diastolică (32,4%) şi 10 fără disfuncţie diastolică (21,2%), fără diferenţe semnificative (fig. 3)

Deosebiri există între grupe la evaluarea valorilor tensionale şi ale frecvenţei cardiace de repaus. Astfel, bolnavii grupului A prezintă o medie a tensiunii de 146/85 mmHg, semnificativ mai crescută ca a grupului B, care are o medie tensională de 136/79 mmHg (p=0,004, respectiv 0,007). În cadrul hipertensiunii arteriale, disfuncţia diastolică precede apariţia hipertrofiei ventriculare stângi, precum şi a disfuncţiei sistolice. Tulburările de relaxare şi tulburările complianţei ventriculare depind de mai mulţi factori precum nivelul valorilor tensionale, gradul hipertrofiei şi asocierea bolii coronariene (2,3,4).

Frecvenţa cardiacă de repaus este de 82 bătăi/min la grupul A, mai mare ca la grupul B (69 bătăi/min, p=0,0003) (fig. 4). Creşterea frecvenţei cardiace de repaus poate fi interpretată ca o consecinţă clinică a activării mecanismelor neuroumorale, în special a sistemului nervos simpatic şi a nivelului crescut al catecolaminelor serice. În absenţa posibilităţilor de determinare biochimică a concentraţiei noradrenalinei şi dopaminei serice, frecvenţa cardiacă de repaus crescută este un indicator indirect al evoluţiei insuficienţei cardiace.

În corelaţie cu modificările funcţiei diastolice au fost luate în studiu şi alte aspecte ecografice. Astfel, s-a analizat fracţia de ejecţie a ventriculului stâng la ambele grupe ; aceasta s-a dovedit a fi semnificativ mai mică la grupul A (53,3 ± 10,6%) comparativ cu grupul B (55,7 ±10,6%, p= 0,003). Comparativ cu grupul B, grupul cu disfuncţie diastolică s-a caracterizat printr-o mărire a grosimii septului interventricular (11,9 ± 2,3 mm vs 11,0 ± 2,4 mm, p= 0,008), a diametrului ventriculului drept (31,3 ± 7,5mm vs 28,8 ±5,9 mm, p=0,05) şi o mai mică fracţie de scurtare (25,2 ± 5,7 mm vs 28,2 ± 6,7 mm, p=0,05) (tabelul IV).

De asemenea, s-au relevat modificări ale funcţiei sistolice în sensul dominanţei evidente a tulburărilor difuze ale contratilităţii la pacienţii grupului cu disfuncţie diastolică, corelarea modificărilor funcţiei sistolice şi celei diastolice fiind evidentă (p=0,002). Tulburări regionale ale contracţiei au fost întâlnite la aproximativ jumătate din bolnavii ambelor grupe, pe când tulburările difuze ale contracţiei s-au găsit la un sfert din bolnavii grupului A şi numai la 4% din bolnavii grupului B. În schimb, funcţia sistolică a fost bună la aproape 1 din grupul B. Deci, din pacienţii cu disfuncţie distolică, 77,5% (110 din 142) asociau disfuncţie sistolică, reprezentată de modificări regionale sau difuze ale contracţiei, restul de 32 bolnavi nu prezentau tulburări de contractilitate. Reciproc, din cei fără modificări diastolice, 55% (26 din 47 pacienţi) au relevat tulburări de contractilitate (tabelul V). Prevalenţa insuficienţei mitrale ischemice nu a cunoscut variaţii importante între grupe (tabelul V).

TABELUL I

Criteriile de definire a disfuncţiei diastolice

Funcţie diastolică	**Normală**	**Disfuncţie moderată**	**Disfuncţie severă**
Raport E/A	1- 2	Sub 1	Peste 2
TRI (msec)	60 - 100	Peste 100	Sub 60
TD (msec)	150 - 220	Peste 220	Sub 150

TABELUL II

Comparaţia principalilor factori de risc cardio-vascular la pacienţii cu şi fără disfuncţie diastolică

Variabila	**Grup A** (n = 142)	**Grup B** (n = 47)	**p**
Vârsta (ani) (medie ± DS)	62,8 ± 11,7	51,5 ± 11,7	0,0006
Sexul masculin (nr, %)	87 (61,3)	39 (83)	0,006
Hipertensiune arterială (nr, %)	103 (72,5)	22 (46,8)	0,001
Fumat (nr, %)	71 (50)	30 (63,8)	NS
Ereditate cardio-vasculară (nr, %)	85 (59,9)	27 (57,4)	NS
Dislipidemie (nr, %)	89 (62,7)	30 (63,8)	NS
Diabet zaharat/STG (nr, %)	36 (25,3)	5 (10,6)	NS

TABELUL III

Evaluarea dispneii la grupurile studiate

Dispneea (NYHA)	**Grupul A** (n=142)	**Grupul B** (n=47)	P
0	2 (1,4%)	4 (8,5%)	0,0005
I	6 (4,2%)	8 (17%)	
II	87 (61,3%)	30 (63,8%)	
III	46 (32,4%)	5 (10,6%)	
IV	1 (0,7%)	0	

TABELUL IV

Aspecte ecocardiografice la cele două grupe

Variabila	**Grup A** (n=142)	**GrupB** (n=47)	p
DDVS (mm) (medie ± DS)	54,7 ± 8,8	54,3 ± 7,2	NS
DSVS (mm) (medie ± DS)	41,2 ± 8,4	38,1 ± 6,0	NS
SIV (mm) (medie ± DS)	11,9 ± 2,3	11,0 ± 2,4	0,008
PPVS (mm) (medie ± DS)	11,9 ± 2,2	11,5 ± 2,4	NS
AoI (mm) (medie ± DS)	24,1 ± 3,1	23,5 ± 2,5	NS
AoA (mm) (medie ± DS)	33,8 ± 6,2	32,7 ± 4,3	NS
AS (mm) (medie ± DS)	37,7 ± 7,9	35,5 ± 5,2	NS
VD (mm) (medie ± DS)	31,3 ± 7,5	28,8 ± 5,9	0,05
FE (%) (medie ± DS)	50,3 ± 10,6	55,7 ± 10,6	0,003
FS (%) (medie ± DS)	25,2 ± 5,7	28,2 ± 6,7	0,05

TABELUL V

Prevalenţa tulburărilor de contractilitate şi a insuficienţei mitrale la grupele studiate

Variabila	**Grup A** (n=142)	**GrupB** (n=47)	p
Tulburări de contractilitate :			
Absente	32 (22,5%)	21 (44,7%)	0,002
Tulburări regionale ale contracţiei	74 (52,1%)	24 (51,1%)	
Tulburări difuze de contracţie	36 (25,4%)	2 (4,3%)	
Insuficienţa mitrală :			
0	105 (73,9%)	39 (83%)	NS
I	12 (8,5%)	3 (6,3%)	
II	19 (13,4%)	2 (4,3%)	
III	6 (4,2%)	3 (6,4%)	

TABELUL VI

Evaluarea comparativă a parametrilor testării de efort la grupele A şi B

Parametru	Grup A (n = 47)	Grup B (n = 33)	p
TAS max (medie ± DS)	189 ± 33	195 ±30	NS
TAD max (medie ± DS)	99 ± 11	98 ± 10	NS
FC max (medie ± DS)	135 ± 24	151 ± 26	0,006
ITT max (medie ± DS)	26011 ± 7757	29622 ± 7571	0,04
Watt max (medie ± DS)	81,7 ± 46,2	116,9 ± 56,5	0,008
MET max (medie ± DS)	5,41 ± 2,07	7,23 ± 2,78	0,001
Scala Borg (medie ± DS)	15,1 ±2,1	16,1 ± 1,9	0,05
%FC max teoretică (medie ± DS)	81,5 ± 14,4	86,9 ± 13,6	NS
Timp de efort (min) (medie ± DS)	8,4 ± 4,5	11,4 ± 4,9	0,01
TE severe (nr., %)	11 (23,4%)	4 (12,5%)	NS

Din lotul celor 189 pacienţi, 80 au fost supuşi testării de efort la cicloergometru ; din aceştia, 47 aparţin grupului cu disfuncţie diastolică (grupul A), iar 33 - grupului cu funcţie diastolică bună. Analiza rezultatelor testării de efort arată următoarele : valori tensionale similare la nivelul de efort maximal ; frecvenţa cardiacă la efortul de vârf semnificativ mai mică la grupul A (135 ± 24/min vs 151 ± 26/min, p=0,006) ; urmare a acestei diferenţe, indicele tensiune-timp are evoluţie asemănătoare (tabelul VI).

Încărcătura mecanică la efortul maxim, evaluată în Watts, este mai redusă la grupul A (81,7 ± 46,2 vs 116,9 ± 56,5, p=0,008), valoarea medie a consumului energetic (METS) este, de asemenea, mai mică (5,41 ± 2,07 vs 7,23 ± 2,78, p=0,001), iar timpul efort mai scăzut (8,4 ± 4,5 min vs 11,4 ± 4,9 min, p=0,01) (tabelul VI). Nu au fost diferenţe privitoare la nivelul de efort sau severitatea modificărilor electrocardiografice.

Urmărirea evoluţiei pacienţilor cu disfuncţie diastolică în cursul testării de efort arată un nivel al efortului maximal mai redus, precum şi o durată mai scăzută a efortului. La o primă apreciere s-ar putea conchide că disfuncţia diastolică este factor de scădere a capacităţii de efort. Totuşi, nivelul testării de efort, raportat la frecvenţa cardiacă maximă teoretică, a fost similar la ambele grupe ; acest aspect, asociat faptului că vârsta medie este mai mare la grupul cu disfuncţie diastolică, arată că diferenţele apărute la parametrii de testare sunt datorate şi diferenţei de vârstă dintre grupe, nu numai influenţei disfuncţiei diastolice asupra capacităţii de efort.

Mai multe studii subliniază necesitatea determinării disfuncţiei diastolice, deoarece riscul de deces la pacienţii cu disfuncţie diastolică, chiar în prezenţa unei funcţii sistolice păstrate, este mai mare decât la bolnavii cu funcţie diastolică normală (5,6).

CONCLUZII

Disfuncţia diastolică este prezentă la majoritatea bolnavilor cu boală coronariană : infarct miocardic cronic, angină pectorală, cardiomiopatie ischemică. Prevalenţa ei este mai mare la pacienţi vârstnici şi cu antecedente de hipertensiune arterială.

Dispneea este simptomul clinic care reflectă cel mai fidel afectarea diastolică, iar severitatea dispneii este direct proporţională cu importanţa modificărilor funcţiei diastolice.

Din punct de vedere al modificărilor obiective, la bolnavii cu disfuncţie diastolică se remarcă valori mai mari ale tensiunii arteriale şi ale frecvenţei cardiace.

Afectarea diastolică poate fi prezentă şi izolat, la aproximativ un sfert din bolnavii cu cardiopatie coronariană, dar cel mai frecvent se asociază cu disfuncţia sistolică, fie numai sub forma tulburărilor regionale ale contractilităţii, fie şi cu scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng.

Capacitatea funcţională, relevată prin testare de efort la cicloergometru, este mai redusă la bolnavii cu disfuncţie diastolică. Factorii care influenţează în cea mai mare măsură capacitatea de efort la acest grup de bolnavi sunt vârsta şi hipertensiunea arterială.

BIBLIOGRAFIE

1. Bonow R.O., Regional left ventricular non-uniformity. Effects on left ventricular diastolic function in ischemic heart disease, hyphertrophic cardiomyopathy and the normal heart, *Circulation*, 1990, 81 (suppl III), 54.
2. Dimulescu D., Ilieşu A., Disfuncţia diastolică a ventriculului stâng, in *Actualităţi în cardiologie,* Ed. Medicală Amaltea, Bucureşti, 1998, 184-220.
3. Doyle A.E., Effects of ACE inhibitor therapy on cardiovascular Structure, in *Recent Advances in ACE Inhibition in the treatment of Hypertension and Heart failure*, Drugs of Today, 1995, 31A, 7-10.
4. Masuyama T., Popp R.L., Doppler evaluation of left ventricular filling in congestive heart failure, *Eur Heart J*, 1997, 18, 1548-1556.
5. McAlister F.A., Teo K.K., Taher M., Montague T.J., Humen D. et al., Insights into the Contemporary epidemiology and outpatient management of congestive heart failure, *Am Heart J*, 1999, 138, 87-94.
6. Mendes L.A., Davidoff R., Cupples L.A., Ryan T.J., Jacobs A.K., Congestive heart failure in patients with coronary artery disease : the gender paradox, *Am Heart J*, 1997, 134, 207-213.
7. Nishimura R.A., Tajik A.J., Evaluation of disatolic filling of left ventricle in helth and disease : Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta stone, *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30, 8-18.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

REFLUXUL GASTROESOFAGIAN ÎN SARCINĂ. MONITORIZAREA PH-ULUI ESOFAGIAN ÎN 24 DE ORE

Carmen Anton[1], E. Anton[2], V. Drug[1], C. Stanciu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a II-a Medicală Gastroenterologie
2 Clinica a II-a Obstetrică Ginecologie

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DURING PREGNANCY: 24-HOUR ESOPHAGEAL PH MONITORING (Abstract): Gastroesophageal reflux (GER) occurs in 30-50% of all pregnancies. The progressive rise in plasma progesterone has been suggested as a possible mediator of GER during pregnancy. Recent advances in technology have made it possible to detect GER through monitoring of esophageal pH for prolonged periods, including sleep. 24-hour pH monitoring is the proper method for diagnosing GER in pregnant women. If 24-hour esophageal pH monitoring is to be a useful diagnostic tool, it must reliably discriminate GER patients despite daily variations in distal esophageal acid exposure. To address this issue, we studied 62 women (30 healthy non-pregnant women without GER symptoms and 32 pregnant women with GER symptoms- heartburn, acid regurgitation) with 24- hour esophageal pH monitoring. Intrasubject reproducibility of three pH parameters to discriminate the presence of abnormal acid reflux was determined (DeMeester score, Kaye score, circadian one hour diagram for pH < 4). Each patient was interviewed, using a reliable questionnaire detailing individual habits, life style characteristics and symptoms, at four time points during the first, second, third trimesters of pregnancy and post-partum period. Symptoms of GER are common in pregnancy and although GER rarely endangers maternal or fetal health, it can significantly affect patient comfort and quality of life. We conclude: 1. GER is almost constantly present during pregnancy, increasing with gestational age. 2. The most important pH - parameter is DeMeester score. 3. Heartburn disappear after delivery. 4. 24-hour esophageal pH monitoring is the gold standard for measuring acid exposure and is a reproducible test for the diagnosis of GER in pregnancy. **Key words**: GASTROESOPHAGEAL REFLUX, PREGNANCY, HEARTBURN, 24-HOUR PH MONITORING.

Sarcina reprezintă una din circumstanţele etiologice importante care determină apariţia refluxului gastroesofagian (RGE). Modificările organismului matern în sarcină sunt profunde, dar reversibile. Prin particularităţile sale, sarcina va determina apariţia RGE datorită următorilor factori (12): creşterea nivelului hormonilor circulanţi, în special a progesteronului, hormon steroid produs de placentă în cantităţi mari, mai ales spre sfârşitul sarcinii, cu rol direct în scăderea presiunii de repaus la nivelul sfincterului esofagian inferior (SEI); dezvoltarea uterului gravid cu o rată de 4 centimetri pe lună cu rol în creşterea presiunii intra-abdominale (implicit intragastrice), cât şi în modificarea poziţiei fireşti a organelor interne care sunt deplasate către faţa abdominală a diafragmului, schimbând rapoartele şi unghiurile normale implicate în fiziologia tubului digestiv (3).

Evidenţierea şi cuantificarea RGE la gravide necesită utilizarea unei aparaturi performante, adaptate condiţiei patologice investigate şi care trebuie să ofere facilităţi moderne de stocare, prelucrare şi redare a semnalului. În conformitate cu standardele internaţionale în domeniu, explorarea pH-metrică trebuie să reprezinte etapa finală a unui protocol complex de investigare a pacientelor, care oferă o imagine completă asupra condiţiei de moment a pacientei şi furnizează date utile pentru tratament (9).

Dincolo de o serie de cerinţe generale, evaluarea acestor paciente trebuie să ţină cont şi de particularităţile fenomenului investigat, care constă din apariţia aleatorie în timp, ca amplitudine şi durată, a unei secreţii gastrice acide cu direcţie retrogradă (opusă fluxului fiziologic), într-un segment digestiv tubular (5). Acest proces este influenţat de o serie de factori intrinseci si extrinseci (ex.: alimentaţia, postura subiectului, administrarea unei medicaţii antiacide, clearance-ul esofagian etc.) a căror contribuţie este variabilă (11).

MATERIAL ŞI METODĂ

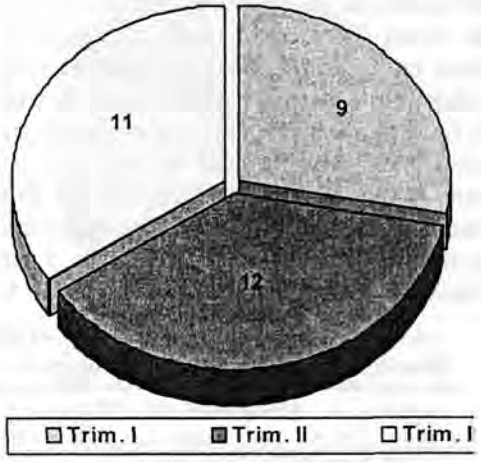


Fig.1. Repartiţia pe grupe de vârstă gestaţională a lotului de gravide studiat.

Studiul cuprinde un număr de 32 de gravide cu vârste cuprinse între 20 şi 35 de ani (vârsta medie 26,8 ani), care au prezentat simptome de RGE (pirozis, regurgitaţii acide), explorate în Clinica a II-a Medicală, în cadrul laboratorului de explorări funcţionale în perioada ianuarie 1999- octombrie 2001. RGE la femeia gravidă a fost evidenţiat prin monitorizare pH-metrică timp de 24 de ore. Lotul studiat a fost selecţionat după completarea unui chestionar (vârstă, vârstă gestaţională, paritate, creşterea în greutate, simptome de RGE, stil de viaţă etc.) din Clinica a II-a Obstetrică Ginecologie, gravidele fiind în trimestrele I, II şi III de sarcină. Astfel, au completat aceste chestionare 9 gravide în primul trimestru de sarcină, 12 gravide în trimestrul doi (gravide ce se apropiau ca vârstă de sarcină de trimestrul trei) şi 11 gravide din trimestrul trei (fig.1). Explicaţia unei ponderi mai mari de gravide la sfârşitul trimestrului doi este următoarea: 1. la această vârstă de sarcină volumul uterului este suficient de mare, aproape ca la termen datorită cantităţii mari de lichid amniotic care scade treptat pe măsură ce fătul creşte; 2. hormonii proprii stării de gestaţie sunt secretaţi în cantităţi mari; 3. trimestrul doi de sarcină este o perioadă de „linişte” care permite explorarea în bune condiţii a femeii gravide.

Rezultatele au fost comparate cu cele obţinute prin studierea unui lot martor de 30 de femei în afara gestaţiei, fără simptomatologie clinică de RGE.

Lucrarea de faţă am structurat-o pentru o mai bună înţelegere în două părţi: în prima parte am studiat cele 32 de gravide cărora le-am efectuat pH-metrie şi am interpretat rezultatele obţinute ţinând cont de vârsta de sarcină; în partea a doua am interpretat rezultatele obţinute pe lotul martor de 30 de paciente.

Gravidele din lotul studiat au fost monitorizate la o săptămână şi la o lună după naştere.

În conformitate cu datele actuale din literatură, modalitatea optimă de explorare prin pH-metrie a RGE este reprezentată de tehnica de monitorizare pe interval de 24 de ore (2,7,11). Pentru realizarea acestui studiu, am beneficiat de un echipament portabil de pH-metrie de tip Digitrapper Mk III, produs de firma Synetics Medical AB (Suedia), dotat cu accesorii standard. Folosirea unui minielectrod de pH într-un cateter flexibil permite monitorizarea pH-ului esofagian sau gastric pe o perioadă de 24 ore. Acest cateter este introdus, dimineaţa *á jeun*, pe cale nazală până în stomac, după care este retras progresiv şi poziţionat în esofag la 5 cm deasupra SEI. Cateterul este conectat la aparatul portabil care este fixat pe o centură purtată de pacientă, în condiţii normale de activitate. În cazul de faţă, gravida a notat într-un jurnal orele de apariţie a simptomelor în funcţie de mese, poziţie (clinostatism, ortostatism) şi somn. În componenţa acestui echipament de pH-metrie intră următoarele elemente : 1. Sistemul (modulul) portabil de pH-metrie, prevăzut cu ecran de afişaj instantaneu al valorilor de pH. 2. Cateter flexibil (sonda) de pH-metrie. 3. Cablul de conectare serială la computer. 4. Interfaţa şi software, de stocare şi prelucrare a rezultatelor de explorare.

TABELUL I

Valorile celor trei parametri în funcţie de vârsta gestaţională pe lotul de gravide studiat

Diagnostic	Scor DeMeester	Procentul graficului circadian	Scor Kaye
Sarcină 3 săptămâni (trim.I)	1,7	0,2%	0,8
Sarcină 4 săptămâni (trim.I)	34	6,8%	17
Sarcină 5 săptămâni (trim.I)	34	7,2%	18
Sarcină 6 săptămâni (trim.I)	38,4	7,8%	21
Sarcină 8 săptămâni (trim.I)	41	8,6%	23,3
Sarcină 8 săptămâni (trim.I)	46,3	11,5%	29,2
Sarcină 10 săptămâni (trim.I)	53,5	13,6%	37,1
Sarcină 12 săptămâni (trim.I)	57,3	14,3%	42,1
Sarcină 13 săptămâni (trim.I)	115,1	35,1%	109
Sarcină 19 săptămâni (trim.II)	36	9,5%	24,8
Sarcină 20 săptămâni(trim.II)	38	8,5%	22,4
Sarcină 21 săptămâni(trim.II)	41,6	10,2%	26,3
Sarcină 22 săptămâni (trim.II)	33	7.6%	24,2
Sarcină 24 săptămâni (trim.II)	61,1	17%	39,5
Sarcină 25 săptămâni (trim.II)	71,7	24,8%	42,6
Sarcină 25 săptămâni (trim.II)	82,8	26%	59,2
Sarcină 26 săptămâni (trim.II)	112,3	29,5%	84,4
Sarcină 26 săptămâni(trim.II) Gemelară	256,6	88%	274,5
Sarcină 27 săptămâni(trim.II)	130,7	33,2%	97,4
Sarcină 27 săptămâni(trim.II)	142,1	43,4%	102,6
Sarcină 28 săptămâni(trim.II)	142,7	41%	104,4
Sarcină 29 săptămâni.	147	43,1%	125,1
Sarcină 31 săptămâni.	173,1	40,7%	110,8
Sarcină 31săptămâni. Gemelară	277,4	89,1%	266,2
Sarcină 32 săptămâni.	195,9	72,6%	231,1
Sarcină 33 săptămâni.	202,1	73%	253,3
Sarcină 34 săptămâni.	217,8	65,4%	224,3
Sarcină 35 săptămâni.	222,3	76,5%	222,8
Sarcină 36 săptămâni.	236,1	70,8%	215,3
Sarcină 38 săptămâni.	272	88,6%	219
Sarcină 38 săptămâni.	278,1	89%	246,8
Sarcină 39 săptămâni.	284,5	91%	261

REZULTATE

Studiile pH-metrice efectuate sub forma esophogramelor au urmărit o serie de parametri care au fost interpretaţi pentru fiecare pacientă în parte : scorul DeMeester (17,5 pentru 97,5% din populaţia normală) ; scorul Kaye (1-15 pentru 95% din populaţia sănătoasă) ; procentul graficului circadian (3,4% pentru subiecţii sănătoşi).

Rezultatele globale obţinute pe lotul de 32 de gravide, luând în considerare analiza numerică şi o serie de grafice pe baza cărora s-a realizat o interpretare corectă a datelor sunt redate în tabelul I.

La o săptămână după naştere, RGE a persistat la 5 lehuze, iar la o lună postpartum pirozisul a persistat doar la o lehuză (tabelul II). Restul de 27 de paciente au fost asimptomatice (fig.2).

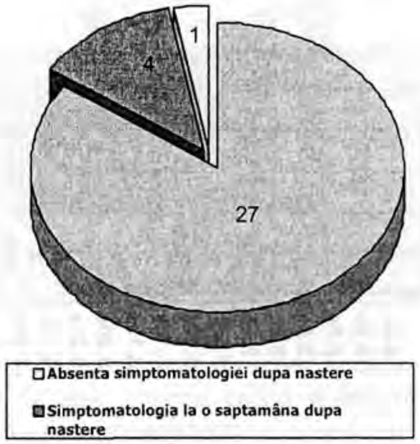


Fig. 2. Ponderea simptomatologiei de RGE în postpartum

În funcţie de vârsta sarcinii, s-au obţinut valori diferite ale celor 3 parametri cu maximum de intensitate în trimestrul III (fig. 3 a, b, c).

Investigarea pH-metrică a lotului martor (30 femei fără simptomatologie de RGE) indică valori normale ale scorului DeMeester, comparativ cu lotul studiat în sarcină (fig.4).

DISCUŢII

În timpul sarcinii apariţia RGE este indubitabilă, având o frecvenţă de 30-50%(1). În primul trimestru de sarcină poate să apară o afecţiune caracteristică stării de gestaţie - disgravidia emetizantă - care modifică rezultatele pH-metriei (6). Acest aspect este în conformitate cu datele din literatură care stabilesc existenţa unei legături dintre simptomele tipice de reflux (pirozis, regurgitaţie acidă) şi simptomele caracteristice primului trimestru de sarcină (greţuri şi vărsături). Asocierea acestora sugerează fie un mecanism patogenic comun, fie o legătură cauză-efect (8). Astfel, statusul hormonal în legătură cu deteriorarea clearance-ului esofagian distal are o importanţă crucială în stabilirea momentului în care apare pirozisul (10).

TABELUL II

Simptomatologia RGE şi valorile scorului DeMeester în postpartum.

Lehuze	Simptome	DeMeester
1	Pirozis	21,5
2	Pirozis	24,1
3	Pirozis	19,6
4	Pirozis	18,9
5	Pirozis	30,3

Există o creştere liniară a RGE odată cu vârsta sarcinii. Aceste rezultate sunt comparabile cu cele din literatura de specialitate care subliniază că pirozisul, mai mult decât regurgitaţia acidă, creşte ca prevalenţă şi severitate cu vârsta gestaţională şi paritatea (10).

Valorile parametrilor studiaţi cresc paralel cu vârsta gestaţională, cel mai fidel parametru fiind scorul DeMeester ce creşte în mod uniform. Spre deosebire de acesta, scorul Kaye prezintă o creştere liniară până în apropierea termenului, când valorile cresc mai mult faţă de ceilalţi parametri.

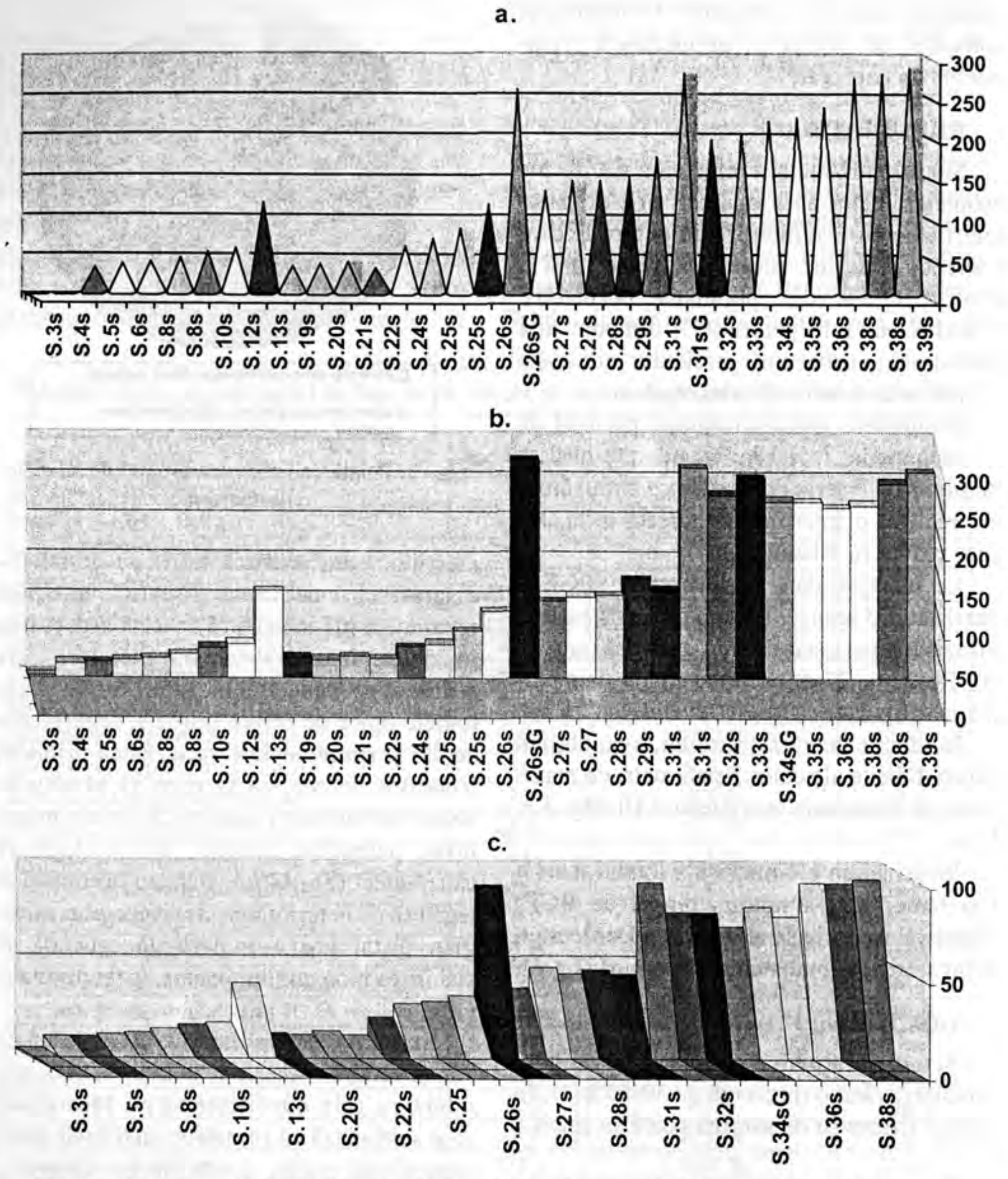


Fig.3 a. Variaţia scorului DeMeester în funcţie de vârsta sarcinii. Excepţiile de la creşterea liniară a acestui parametru sunt reprezentate de 3 cazuri particulare (disgravidia de prim trimestru şi două sarcini gemelare) ; **b.** Variaţia scorului Kaye în funcţie de vârsta sarcinii ; **c.** Variaţia procentului de timp din graficul circadian.

Pentru a sublinia relaţia dintre valorile obţinute prin determinările pH-metrice şi creşterea volumului uterin în caracterizarea intensităţii RGE, amintim cele două sarcini gemelare care s-au comportat ca sarcini de vârstă gestaţională superioară datorită volumului uterin mai crescut (predominanţa factorului mecanic).

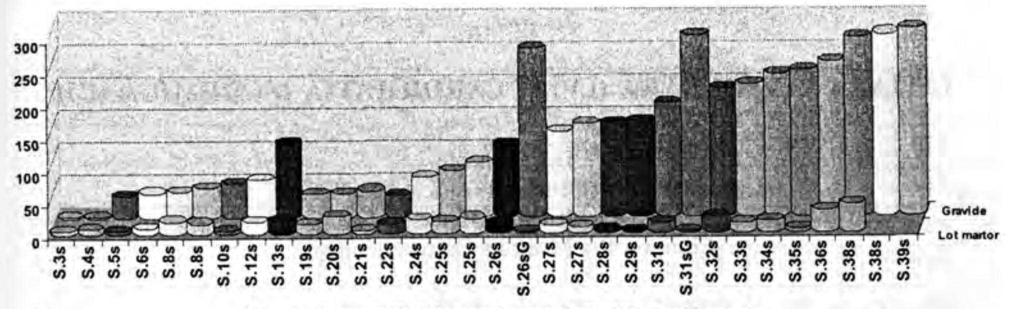


Fig.4. Scorul DeMester în sarcină şi la lotul martor.

Rezultatele obţinute în postpartumul imediat (4) şi la o lună după naştere sunt în conformitate cu studiile din literatură care au demonstrat că marea majoritate a gravidelor cu RGE, după naştere, nu mai prezintă pirozis, un număr restrâns de femei având reflux restant (13).

CONCLUZII

- Apariţia RGE în sarcină este indubitabilă.
- Intensitatea RGE diferă în funcţie de vârsta gestaţională, crescând progresiv către termen şi este influenţată de factorul mecanic - uterul gravid şi factorul hormonal - progesteronul.
- Cel mai fidel parametru pH-metric este reprezentat de scorul DeMeester.
- În sarcina gemelară, datorită creşterii disproporţionate a volumului uterin faţă de vârsta gestaţională, intensitatea RGE este mai mare.
- RGE în sarcină are un caracter tranzitoriu cu revenirea la normal a valorilor pH-metrice după naştere.

BIBLIOGRAFIE

1. Alvarez-Sanchez A., Rey E., Achem S.R., Does preogesteron fluctuation across the menstrual cycle predispose to GER ?, *Am J Gastroent*, 1999, 94, 6, 1468-1472.
2. Anggiansah A., Owen W.A., Owen W.J., The investigation and management of GERD, *Br J Clin Prac*, 1993, 47, 256-261.
3. Borum M.L., Gastrointestinal diseases in women, *Med Clin N Am*, 1998, 82, 1, 21-50.
4. Broussard C.N., Richter J.E., Treating GERD during pregnancy and lactation : what are the safest therapy options, *Drug Saf*, 1998, 19, 325-337.
5. Cappell M.S., Garcia A., Gastric and duodenal ulcers during pregnancy, *Gastroent Clin N Am*, 1998, 27, 1, 169-195.
6. Devitt N.F., Hyperemesis gravidarum : a case report suggesting new concepts and research needs, *Fam Pract Res J*, 1991, 11, 279-282.
7. Gitnick G., *Diagnosis in GERD : A Clinician's Guide*, Ed. Professional Communications Inc U.S.A, New York, 2001, 51-52.
8. Ho K.Y., Kang J.Y., Viegas O.A., Symptomatic gastro-oesophageal reflux in pregnancy : a prospective study among Singaporean women, *J Gastroent Hepatol*, 1998, 13, 10, 1020-1026.
9. Katz P.O., Castell D.O., GERD during pregnancy, *Gastroent Clin N Am*, 1998, 27, 153-167.
10. Marrero J.M., Goggin P.M., Pearce J.M., Maxwell J.D., Determinants of pregnancy heartburn. St. George's Hospital Medical School, London U.K., *Br J Obstet Gynecol*, 1992, 99 (9), 731-734.
11. Morton L.S., Fromkes J.J., GERD : diagnosis and medical theraphy, *Geriatrics*, 1993, 48, 60-66.
12. Olans L.B., Wolf J.L., GER in pregnancy, *Gastroint Endosc Clin N Am*, 1994, 4, 699-712.
13. Stanciu C., Teleman Gh., Pricop Z., Influence de la grossesse sur la pression de repos du sphincter inferieur de l'oesophage, *Gastroenterol Clin Biol*, 1982, 6, 435-437.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

LITIAZA VEZICULARĂ (LV) ŞI CARDIOPATIA ISCHEMICĂ (CI)

D.L. Ionescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a II-a Medicală Gastroenterologie

THE GALLSTONE AND ISCHAEMIC HEART DISEASE (IHD) (Abstract) : I analyzed IHD and gallstone, in a study on 1122 patients. **Objectives** : The relation between IHD and gallstone incidence. **Methods** : In this study - 516 patients had IHD, with physical examination and Ecg, from 1122 patients with gallstone which were examinated abdominal ultrasonography. **Results** : I found that 45.98% from patients with gallstone had IHD. **Conclusions** : IHD can coexist with gallstone and the association between these two is 2.8 times more frequent in women. **Key words** : GALLSTONE, ISCHAEMIC HEART DISEASE, ELECTROCARDIOGRAPHY.

Studiul a fost efectuat pe 1122 pacienţi, internaţi în clinicile medicale a Spitalului Universitar "Sf. Spiridon" Iaşi, în perioada 1993-1997. Acest studiu urmăreşte să demonstreze faptul că diferitele forme de cardiopatie ischemică (dureroasă şi nedureroasă), pot coexista cu litiaza veziculară şi că acestea pot domina tabloul clinic.

SCOPUL

Evaluarea incidenţei cardiopatiei ischemice sub diferitele ei forme, în relaţie cu litiaza veziculară.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul celor 1122 pacienţi internaţi, a demonstrat că un număr de 516 bolnavi cu litiază veziculară (confirmată echografic), au prezentat modificări coronariene semnificative (înregistrate ecg), chiar în lipsa fenomenelor anginoase.

REZULTATE

Din acest tabel reiese că un număr de ***399 pacienţi*** au prezentat clinic această boală, adică 77,32%. Se remarcă o frecvenţă de aproximativ 2,8 ori mai mare la femei ca la bărbaţi. Se constată de asemenea o frecvenţă de 3,07 ori mai mare a AS la femei ca la bărbaţi, de 1,35 ori mai mare a AI la femei ca la bărbaţi, de 1,88 ori mai frecvent IM la femei ca la bărbaţi şi de asemenea de 3,21 ori mai frecvent ND la femei ca la bărbaţi.

Din tabelul II care urmează, reiese repartiţia pe **grupe de vârstă**.

În tabelul III apare repartiţia cardiopatiei ischemice pe **grupele de categorii sociale**.

În **ordinea frecvenţei** cardiopatiei ischemice, se constată următoarele :

- pensionari = 422 (81,78%)
- învăţământ, cercetare, religie = 62 (12,00%)
- şomeri, fără ocupaţie, casnici = 15 (2,90%)

La *pensionari*, repartiţia celor 422 cardiopatii ischemice a fost următoarea :

AS = 218 (51,65%)
AI = 33 (7,82%)
IM = 23 (5,45%)
ND = 148 (35,08%)

La această categorie socială, *repartiţia* cardiopatiei ischemice pe *sexe* este următoarea :

TABELUL I

Cardiopatia ischemică	*Total*		*Femei*		*Bărbaţi*	
AS	273	52,90%	206	75,45%	67	24,55%
AI	40	7,75%	23	57,50%	17	42,50%
IM	26	5,05%	17	65,38%	9	34,62%
ND	177	34,30%	135	76,27%	42	23,73%
Total	516	100%	381	73,83%	135	26,17%

AS - angor stabil ; AI - angor instabil ; IM - infartct de miocard ; ND - nedureroasă

TABELUL II

Cardiopatia ischemică	*Grupa de vârstă*								
	≤ 40 ani			**41-70 ani**			**> 70 ani**		
	Total	**Bărbaţi**	**Femei**	**Total**	**Bărbaţi**	**Femei**	**Total**	**Bărbaţi**	**Femei**
AS	6 (2,19%)	1 (16,66%)	5 (83,34%)	202 (73,99%)	48 (23,76%)	154 (76,24%)	65 (23,82%)	18 (27,69%)	47 (72,31%)
AI	-	-	-	30 (75%)	12 (40%)	18 (60%)	10 (25%)	5 (50%)	5 (50%)
IM	-	-	-	14 (53,84%)	5 (35,71%)	9 (64,29%)	12 (46,16%)	4 (33,33%)	8 (66,67%)
ND	3 (1,63%)	-	3 (100%)	123 (69,49%)	29 (23,57%)	94 (76,43%)	51 (28,88%)	13 (25,49%)	38 (74,51%)

TABELUL III

Categoria socială	*Total*	*AS*	*AI*	*IM*	*ND*
1. Agricultură-ind. alimentară	4	2	1	-	1
2. Sănătate publică, medicină	9	4	-	-	5
3. Învăţământ, cercetare, religie	62	37	4	1	20
4. Administrativ, economic	4	4	-	-	-
5. Industrie	-	-	-	-	-
6. Transporturi	-	-	-	-	-
7. Pensionari	422	218	33	23	148
8. Şomeri, fără ocupaţie, casnici	15	8	2	2	3

AS: Femei = 163 (74,77%)
Bărbaţi = 55 (25,23%)
AI: Femei = 20 (60,60%)
Bărbaţi = 13 (39,40%)
IM: Femei = 15 (65,21%)
Bărbaţi = 8 (34,79%)
ND: Femei = 114 (77,02%)
Bărbaţi = 34 (22,98%)

CONCLUZII

Studiul efectuat arată faptul că litiaza veziculară se poate asocia frecvent cu modificări clinice şi/sau ecg de tip cardiopatie ischemică, precum şi faptul că grupa de vârstă cea mai afectată de aceste două suferinţe este cea cuprinsă între 41-70 ani (73,99%), urmată de grupa de vârstă > 70 ani (23,82%). Asocierea celor două grupe de afecţiuni este de 2,8 ori mai frecventă la sexul feminin.

BIBLIOGRAFIE

1. Beitman B.D., Basha I., Flaker G., Atypical or nonanginal chest pain. Panic disorder or coronary artery disease?, *Arch Intern Med*, 1987, 147, 1548-1552.
2. Bengtson A., Herlitz J., Karlsson T., Hjalmarsson A., The epidemiology of a coronary waiting list. A description of all of the patients, *J Intern Med*, 1994, 235, 69-74.
3. Conti C.R., Hill J.A., Mayfield W.R., Unstable angina, *N Engl J Med*, 1988, 319, 1105-1111.
4. Conti C.R., Mill J.A., Mayfield W.R., Unstable angina pectoris: pathogenesis and management, *Curr Prob Cardiol*, 1989, 336, 827-830.
5. Deedwania P., Is there evidence in support of the ischemia suppresion hypothesis? *J Am Coll Cardiol*, 1994, 24, 21-24.
6. Hartford W.W., Ischaemic Heart Disease, *Am J Med Sci*, 1994, 307 (4), 305-315.
7. Lewin B., Cay E., Todd I., Goodfield N., Bloomfield P., Elton R., The angina management programme: a rehabilitation treatment, *Brit J Cardiol*, 1995, 2, 221-226.
8. Lorgeril M., Salen P., Monjaud I., Delaye J., The "diet heart" hypothesis in secondary prevention of coronary heart disease, *Eur Heart J*, 1997, 18, 13-18.
9. Partanen J., Patients with stable angina pectoris, *Heart*, 1996, 75(6), 563-567.
10. Pyörälä K., De Backer G., Graham I., Poole-Wilson P., Wood D., Prevention of coronary heart disease in clinical practice, *Eur Heart J*, 1994, 15, 1300-1331.
11. Yörlä K., Palomäki P., Miettinen H., Mustaniemi H., Salomaa V., Valkonen T., Decline in coronary heart disease mortality in Finland: Effect on age and gender distribution of the disease. *Am J Geriatr Cardiol*, 1994, 3, 20-32.
12. *** British Heart Foundation Coronary Heart Disease Statistics, London, British Heart Foundation, 1994.
13. *** Consensus Panel Statement, Preventing heart attacks and death in patients with coronary disease, *Circulation*, 1995, 92, 2-4.
14. *** World Health Organization MONICA Project. Ecological analysis of the association between mortality and major risk factors of cardiovascular disease, *Int J Epidemiol*, 1994, 23, 505-516.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

CONTRIBUŢIA ECOGRAFIEI ÎN EVALUAREA TIROIDITEI SUBACUTE

Carmen Vulpoi, E. Zbranca, Cristina Preda, Maria-Christina Ungureanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Endocrinologie

CONTRIBUTION OF ULTRASONOGRAPHY IN THE EVALUATION OF SUBACUTE THYROIDITIS (Abstract): Ultrasonography is a useful tool in diagnosing and monitoring thyroid pathology. The aim of this study was to evaluate the value of thyroid ultrasonography in the follow-up of subacute thyroiditis (SAT). The study group included 48 subjects with clinical and biological diagnosis of subacute thyroiditis. All patients were evaluated by ultrasonography and followed-up for a mean period of 12 months. The evaluation protocol included biological data (TSH, T_4, erythrocyte sedimentation rate - ESR) and ultrasonography, performed at 1, 2, 3, 6, and 12 months. Initially, all patients had an enlarged thyroid volume (median = 30.5 ml, range 23-90) and a low echogenicity, with an inhomogeneous aspect in 54.1% cases. After a mean period of 3 months thyroid volume had a significant reduction (median volume = 20.2 ml, range 7-36, $p<0.0001$). Echogenicity was also significantly improved, with a decrement, on a semi-quantitative scale of 4 degrees (1 = normal, 4 = intense hypoechogenicity), from 3.25 to 2.48 ($p<0.0001$). Almost half of the patients (45.8%) presented persistent (although slighter) hypoechoic/inhomogeneous pattern. Ultrasonographic abnormalities were not correlated with the intensity of the inflammatory syndrome and/or the thyroid status. Recurrence appeared in 10 (20.8%) patients. All patients presented a new thyroid enlargement (from a median = 16.1 ml to 31.5 ml, $p=0.056$) and an extension of hypoechoic regions. The risk of recurrence could not be correlated with thyroid function, inflammatory syndrome or ultrasonographic aspect. There were not significant differences between the subgroups of patients with and without recurrence concerning the initial thyroid volume ($p=0.889$), echogenicity ($p=0.735$), TSH ($p=0.321$) or ESR ($p=0.1332$). Thyroid ultrasonography is useful not only for the initial diagnosis but also for the follow-up of patients with subacute thyroiditis. Remission and recurrence can be appreciated and monitored by the ultrasonographic pattern of the thyroid. **Key words**: SUBACUTE THYROIDITIS, THYROID ULTRASONOGRAPHY, THYROIDITIS RECURRENCE

Cu debut postviral, mai frecventă la femei de vârstă mijlocie, tiroidita subacută de Quervain (descrisă pentru prima dată în 1936) are manifestări clinice specifice: durere în loja tiroidiană, cu iradiere superioară, guşă medie, fermă şi, deseori, alterarea stării generale (astenie, febră, scădere ponderală, mialgii). Tabloul biologic este caracteristic: VSH mult crescut (frecvent > 100mm/1h), sindrom biologic inflamator (α_2-globulina, fibrinogen, proteina C reactivă crescute). Puncţia cu ac subţire, rareori necesară, evidenţiază aspectul tipic, granulomatos. În perioada acută se asociază în 50% cazuri tirotoxicoză tranzitorie (obiectivată prin creşterea T_4 şi inhibarea TSH) cu radioiodocaptare scăzută şi, caracterisc, scintigramă albă. Evoluţia este în mod spontan regresivă, cu remisiune în 2-6 luni, şi cunoaşte în general *4 etape*: după faza de *hipertiroidie*, cu o durată de 2-6 săptămâni, urmează o stare de *eutiroidie*, cu normalizarea hormonilor tiroidieni circulanţi, succedată de *hipotiroidie* (în 25% din cazuri) şi, în fine, de revenirea la *eutiroidie* (4,5, 7,12,15,16,17).

Ecografic, în primul stadiu, tiroida are un volum crescut şi prezintă zone hipoecogene (uneori transonice) cu margini imprecise, ce corespund ariilor atinse de procesul inflamator. În evoluţie se poate observa progresia inflamaţiei într-un lob sau sau de la un lob la celălalt. Ecostructura se normalizează după regresarea inflamaţiei, în stadiul de eutiroidie, iar o recidivă se poate manifesta prin reapariţia focarelor hipoecogene. Regresia hipoecogenităţii are loc în paralel cu dispariţia celulelor inflamatorii şi a celulelor foliculare degenerate şi reapariţia foliculilor cu configuraţie normală. Aspectul nodular este rar, nodulul dispărând de obicei după remisiunea bolii (1,3,10,14,18).

Tratamentul este antiinflamator (steroidian sau nesteroidian). Durerea dispare în 2-3 zile, iar remisiunea se obţine după 2-4 luni. Recidivele sunt rare (1-2%) iar vindecarea se face, în majoritatea cazurilor, cu *restitutio ad integrum* (9,13,17).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul cuprinde 48 pacienţi, 7 bărbaţi şi 41 femei, cu vârsta medie 47 ani (între 29 şi 74 ani), diagnosticaţi cu tiroidită subacută în Clinica de Endocrinologie Iaşi într-un interval de 3 ani.

Toţi pacienţii din lotul de studiu au prezentat durere cervicală anterioară de intensităţi variate, survenită după un episod viral, asociată cu moderată mărire de volum a tiroidei şi sindrom febril. În momentul internării nici unul nu urmase tratament antiinflamator. Bilanţul biologic a inclus hemoleucograma, determinarea VSH, proteinograma şi, în câteva cazuri la care sindromul tirotoxic predomina, TSH sau/şi T_4. Explorarea izotopică a fost efectuată la un număr redus de cazuri, toate având un aspect caracteristic: captare scăzută a izotopului radioactiv, cu imagine scintigrafică practic albă. Puncţia cu ac subţire s-a efectuat doar la doi pacienţi la care aspectul nodular punea problema unei alte patologii.

Ecografia tiroidiană a fost efectuată utilizând un traductor de 7,5 MHz (echograf Concept/L/C). Volumul tiroidian a fost calculat folosind formula elipsoidului de rotaţie. Ecogenitatea a fost apreciată pe o scală semicantitativă (grad 1 = normal, 2 = discret hipoecogen, 3 = hipoecogenitate medie, 4 = intens hipoecogen), luându-se în consideraţie şi (ne)omogenitatea, eventualii noduli şi caracteristicile lor.

Toţi pacienţii au fost trataţi cu Prednison - doză iniţială de 30-60 mg/zi, menţinută în medie 2 săptămâni şi scăzută în paliere de 5 mg/săptămână.

Urmărirea a inclus examenul clinic, biologic şi ecografic efectuat la 2 săptămâni, 1, 2, 3, 6 şi 12 luni. Opt pacienţi au prezentat recădere la un interval variabil de timp (3-10 săptămâni), necesitând reluarea tratamentului cu doze mai mari.

Datele au fost prelucrate statistic cu ajutorul programului Sigma Stat, utilizându-se regresia liniară şi testul-t. Diferenţele au fost considerate statistic semnificative dacă $p < 0,05$.

REZULTATE

Toţi cei 48 pacienţi au prezentat durere în regiunea cervicală anterioară, iar iradierea (cel mai frecvent otică) a fost prezentă la 22 cazuri (45,8%). Sindromul febril a fost prezent în momentul internării la 19 pacienţi (39,5%), din care 8 cu subfebrilitate. 13 pacienţi (27%) fuseseră trataţi cu antibiotice, simptomatologia fiind atribuită unei afecţiuni acute din sfera ORL (mai frecvent faringo-amigdalită).

La internare toţi pacienţii aveau VSH crescut (mediana 81 mm/1h). La 1 lună majoritatea valorilor s-au normalizat şi, deşi au persistat o serie de valori moderat crescute (mediana la 1 lună = 30 mm/1h), scăderea este semnificativă statistic ($p < 0,0001$).

Tratamentul a constat în Prednison, pe o perioadă medie de 6 săptămâni (2-10 săptămâni). Doza iniţială de 30 mg/zi a fost redusă treptat, în paliere de 5 mg/spt. Şase pacienţi au întrerupt tratamentul după 2-3 săptămâni, ceea ce la 3 dintre ei a determinat recurenţă. Simptomatologia clinică s-a ameliorat prompt, durerea dispărând în 2-3 zile.

Opt pacienţi (17,6%) au prezentat recurenţă, apărută fie la 1-2 săptămâni de la întreruperea tratamentului, fie la scăderea dozei. Un prim element al recurenţei a fost reapariţia durerii cervicale, asociată cu o nouă creştere a volumului tiroidian (confirmată ecografic) şi a VSH (fig.1).

Palpator, tiroida era mărită la 39 pacienţi (86,7%). Ecografic, 36 pacienţi (75%) aveau volumul tioridian mărit, din cei 12 cu valori normale 7 avându-l la limita superioară a normalului. Volumul tiroidian iniţial era crescut (mediana 21,17 ml), cel final (după remisiunea recăderii) fiind de 12,29 ml, cu o reducere medie de 31,72%, semnificativă statistic ($p < 0,0001$).

Ecogenitatea a fost scăzută la toţi pacienţii (5 având însă un aspect discret hipoecogen), cu un aspect în majoritate neomogen. La remisiune ecogenitatea de ansamblu era mult ameliorată, 34 pacienţi (70,8%) având tiroida normo- şi discret hipoecogenă, la restul de 14 (29,2%) persistând hipoecogenitate medie (11 pacienţi) şi intensă (3).

În momentul instalării recidivei aspectul tiroidei era hipoecogen (discret = 1 pacient, mediu = 5, intens = 4). După reluarea curei terapeutice, la remisiune, ecogenitatea s-a ameliorat: 4 pacienţi aveau tiroida discret hipoecogenă iar ceilalţi 5 mediu hipoecogenă.

Nu s-au găsit diferenţe semnificative ale ecogenităţii iniţiale sau/şi finale la loturile cu şi fără recurenţă ($p > 0,05$), diferenţe care, dacă ar fi existat, ar fi putut sluji drept factor predictiv (tab. I). La 13 pacienţi (27,1%) s-au găsit ecografic noduli, aceştia persistând şi necesitând explorări ulterioare la numai 2 dintre ei.

TABELUL I

Caracteristici generale ale pacienţilor cu şi fără recurenţă

	Recădere	
	NU (N=38)	DA (N=10)
Sex (M/F)	17,6%* (6/34)	14,3%* (1/7)
Vârsta (ani)	47 (30-63)	53,5 (28-72)
Volum tiroidian iniţial (ml)	21,2 (9,25-90,53)	20,6 (9,1-63,6)
VSH iniţial (mm/1h)	70 (36-139)	83,5 (62-135)
Ecogenitate iniţială	3.24**	3.30**
Interval debut-tratament (spt.)	6 (2-10)	7,5 (3-11)
Doza terapeutică (mg/zi)	30 (25-40)	30 (25-40)
Durata tratament (spt.)	8 (4-12)	7 (4-10)

valorile reprezintă mediana, respectiv intervalul, cu excepţia (*) - procentaj, repsectiv raport bărbaţi/femei şi (**) – valoarea medie, pe scala semi-cantitativă

$p > 0,05$ (nesemnficativ) între cele două grupuri

DISCUŢII

Tabloul clinic caracteristic, valoarea crescută a VSH, aspectul ecografic al tiroidei şi, nu în ultimul rând, răspunsul prompt la terapie au stabilit diagnosticul de tiroidită subacută. Patternul clinic şi biologic iniţial al celor 10 pacienţi care au prezentat recădere nu a diferit de cel al pacienţilor fără recădere.

Pe ansamblu, caracterele generale (raport bărbaţi/femei, incidenţa pe grupe de vârstă, tablou clinic, număr de tirotoxicoze la debutul tiroiditei, durata tratamentului, numărul recăderilor) prezentate de grupul nostru nu diferă esenţial de alte date raportate în literatură (tab. II).

În condițiile în care de cele mai multe ori diagnosticul este evident, punându-se încă de la examenul clinic, s-ar putea specula că ecografia tiroidiană este superfluă. Totuși diagnosticul nu este "în vârful degetelor" la toate cazurile. Există o varietate de "măști" care impun un diagnostic diferențial: tiroidita acută supurativă, hemoragie într-un nodul tiroidian, tiroidită cronică sau hipertiroidie autoimună (boala Graves) asociate cu sindrom dureros, cancer tiroidian. În plus, așa cum am putut observa și la seria noastră, în relativ numeroase cazuri stabilirea diagnosticului și instituirea terapiei sunt întârziate din cauza confuziei cu o altă afecțiune a regiunii cervicale, mai ales din sfera ORL (2,6).

În momentul diagnosticului doar 10 pacienți (20,8%) aveau un volum tiroidian normal (femei <18 ml, bărbați <25 ml). La instalarea remisiunii, volumul tiroidian era normal la 34 pacienți (70,8%), fără a atinge, la ceilalți, valori foarte mari (între 20 și 36 ml), diferența fiind statistic semnificativă ($p<0,0001$). Scăderea volumului a fost de până la 88,4% (de la 90,53 la 10,46 ml). Prelucrarea statistică a arătat că scăderea poate fi considerată semnificativă atunci când este mai mare de 46%: $p>0,05$ pentru cei 32 pacienți cu scădere < 46% și $p<0,0001$ la cei 16 cu scădere > 46%. Din pacienții cu scădere nesemnificativă, 12 aveau volum inițial normal.

Comparând cele două grupuri (pacienții diagnosticați inițial cu o altă afecțiune acută și pacienții de la început diagnosticați cu tiroidită subacută) nu am constatat nici o diferență privind volumul tiroidian, ecogenitatea și omogenitatea texturii ($p>0,05$). Un examen ecografic efectuat de la început ar fi contribuit esențial la stabilirea precoce a diagnosticului.

Desigur, aspectul ecografic nu este patognomonic. Tiroidita acută supurativă poate avea, în stadiul inițial, durere cervicală anterioară asociată cu disfagie și discret eritem, ecografia putând evidenția hipoecogenitate localizată sau difuză. Unii autori descriu și în tiroidita cronică limfocitară o hipoecogenitate moderată și ne-generalizată. (2,18)

TABELUL II

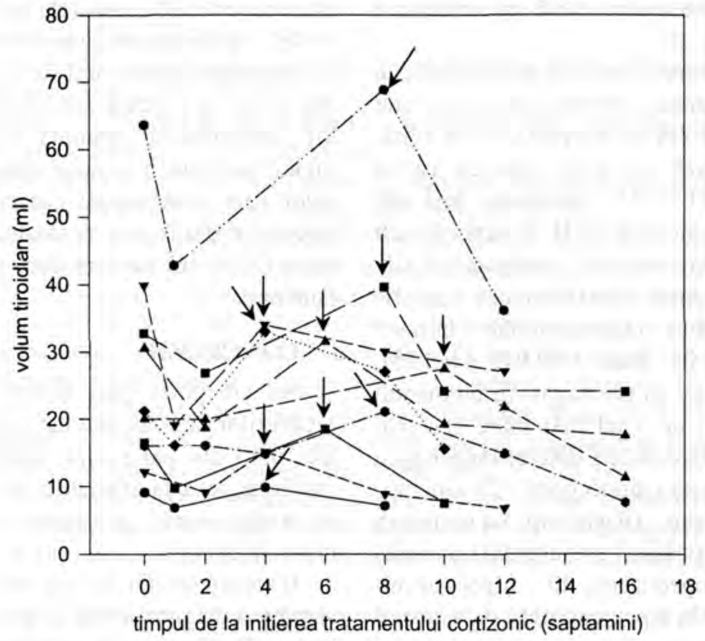
Semne și simptome predominante în tiroidita subacută

	Procentaj pacienți (%)	
	Iași (N=48)	Literatură* (N=56)
Local		
Durere		
în regiunea tiroidiană	100	93
predominant unilateral	38	43
iradiere*	47	64
accentuată de deglutiție	64	52
Gușă		
difuză bilateral	60	45
predominant un lob	24	38
unilaterală	16	18
General		
Sindrom febril		
prezent	40	57
absent	60	43
Alterarea stării generale		
acută	48	50
cronică	7	9
absentă	45	41
*Sdr. tirotoxic***	36	46

* Nikolai (11), modificat; (otică, mandibulară, inferioară etc.) ** tahicardie, tremurături fine ale extremităților, hipersudorație, hipertermie, retracție palpebrală, iritabilitate etc.

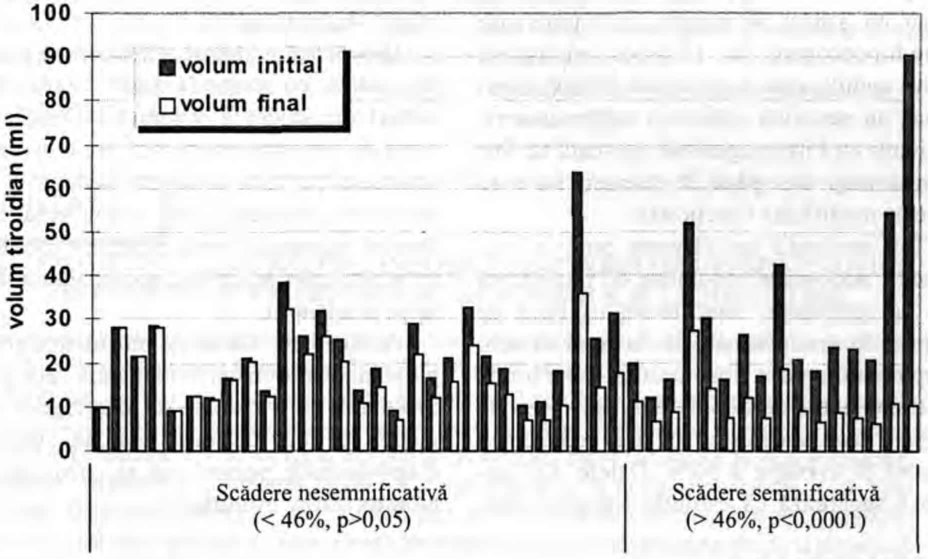
Combinată cu simptomatologia clinică, examenul obiectiv tiroidian și sindromul inflamator biologic, ecografia asigură în majoritatea cazurilor diagnosticul corect. Numărul redus de cazuri explorate radioizotopic nu ne-a permis compararea eficacității ultrasonografiei cu a scintigrafiei în diagnosticarea tiroiditei subacute.

Un prim element morfologic bine cunoscut în tiroidita subacută este creșterea de volum a tiroidei. Ne este greu să apreciem procentajul cu care volumul tiroidian crește la instalarea tiroiditei, odată ce nu avem date privind volumul anterior instalării maladiei. Putem însă face aprecieri privind scăderea



Recăderea s-a asociat cu o creștere a volumului între 25,96% și 206,17%. Săgețile indică recăderea.

Fig. 1. Volumul tiroidian al pacienților cu recădere



Volumele sunt ordonate în ordinea crescătoare a procentajului de scădere (volum final vs. volum inițial)

Fig. 2. Scăderea volumului tiroidian la remisiunea tiroiditei subacute

ulterioară a volumului odată cu instalarea remisiunii (fig. 2).

Spre deosebire de ceea ce se întâlneşte în populaţia generală, volumul tiroidian, atât iniţial (ceea ce era de aşteptat), cât şi final, nu se corelează cu sexul sau cu vârsta ($r > 0,1$, $p > 0,05$). De asemenea, deşi atât volumul tiroidian cât şi VSH, în general mult crescute la instalarea bolii, scad semnificativ odată cu remisiunea, nu există nici o corelaţie între ele (VSH vs volum tiroidian: iniţial - $r = 0,037$, $p > 0,05$; final - $r = 0,042$, $p > 0,05$).

Toţi pacienţii au prezentat, în momentul diagnosticului, un grad mai mare sau mai mic de hipoecogenitate: discret hipoecogen - 5 pacienţi, mediu hipoecogen - 27 pacienţi, intens hipoecogen - 16 pacienţi. La obţinerea remisiunii, 35 pacienţi aveau tiroida normală sau discret hiopecogenă, 10 - hipoecogenitate medie, iar la 3 pacienţi persista aspectul intens hipoecogen.

Ameliorarea gradului de ecogenitate este, ca şi scăderea valorii VSH şi a dimensiunilor tiroidei, semnificativă statistic ($p < 0,05$). Din punct de vedere ecografic, 32 pacienţi aveau un aspect neomogen, cu numeroase plaje hipoecogene, iar 13 aspect nodular (2 dintre noduli, care au persistat şi după remisiune, au necesitat explorări suplimentare). Pacienţii cu hipoecogenitate marcată au fost monitorizaţi dar până în prezent nu s-au decelat modificări funcţionale.

Toţi pacienţii au răspuns bine la tratament, neexistând fenomene de intoleranţă sau de rezistenţă, interpretată ca lipsă de răspuns la antiinflamatorii. În mod evident simptomatologia a fost prompt ameliorată de tratamentul corticoid, dar este greu de evaluat dacă a determinat şi o reducere a duratei de evoluţie a bolii. Datele din literatură sugerează că evoluţia tiroiditei subacute nu este influenţată de antiinflamatorii. Astfel, 3 pacienţi din cazuistica noastră, care au întrerupt tratamentul la mai puţin de 6 zile (frica de efectele adverse ale corticoizilor, ameliorarea promptă a simptomatologiei), au avut o evoluţie comparabilă cu a celor care şi-au urmat corect tratamentul. Aceeaşi evoluţie este semnalată de Bennedbaek (2) la un pacient care a refuzat tratamentul.

CONCLUZII

Nu am putut găsi factori predictivi ai recăderilor, acestea părând a nu depinde de nici unul din parametrii studiaţi. Pentru a confirma această afirmaţie este însă necesar un studiu amplu, prospectiv, pe un număr mare de cazuri.

Ultrasonografia are un rol important în stabilirea diagnosticului şi în urmărirea evoluţiei. Deşi asocierea hipoecogenitate-neomogenitate nu este un element patognomonic, atunci când se asociază cu alte elemente sugestive (clinice sau biologice) aspectul ecografic poate fi hotărâtor în stabilirea diagnosticului.

Hipoecogenitatea se ameliorează progresiv, odată cu regresia bolii. Acest fapt, alături de scăderea volumului tiroidian, a cărui determinare ecografică are o mai mare acurateţe, permite o corectă evaluare a evoluţiei bolii. Pacienţii care au prezentat recădere au asociat şi o nouă creştere a volumului tiroidian, care scade din nou odată cu instalarea remisiunii.

Aceste date, alături de inocuitatea şi simplitatea explorării, recomandă ecografia tiroidiană ca o metodă de investigare imagistică extrem de utilă atât în stabilirea diagnosticului pozitiv cât şi, mai ales, în monitorizarea evoluţiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Benker G., Olbricht T., Windeck R., Wagner R., Albers H., Lederbogen S., Hoff H.G., Reinwein D., The sonographical and functional sequelae of de Quervain's subacute thyroiditis, *Acta Endocrinol*, 1988, 117, 435-441.

2. Bennedback F., Hegedus L., The value of ultrasonography in the diagnosis and follow-up of subacute thyroiditis, *Thyroid,* 1997, 1 (7), 45-50.
3. Brander A., Ultrasound appearances in the de Quervain's subacute thyroiditis with long-term follow-up, *J Intern Med*, 1992, 232 (4), 321-325.
4. Cortazar A., Ruiz de Gordejuela J., Zabalza I., Acinas O., Beitia J.J., Painful lymphocytic subacute thyroiditis, *Med Clin*, 1992, 98, 98-100.
5. Falaschi P., Martocchia A., D'Urso R., Proietti A., Subacute thyroiditis during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C, *J Endocrinol Invest,* 1997, 20, 24-28.
6. Hardoff R., Baron E., Sheinfeld M., Luboshitsky R., Localized manifestations of subacute thyroiditis presenting as solitary transient cold nodules, *Clin Nucl Med,* 1995, 20 (11), 981-984.
7. Heufelder A.E., Thyreoiditen. Pathogenese, Diagnostik und Therapie, *MMW*, 1995, 137, 615-621.
8. Intenzo C.M., Park C.H., Kim S.M., Capuzzi D.M., Cohen S.N., Green P., Clinical, laboratoy, and scintigraphic manifestations of subacute thyroiditis, *Cl Nucl Med,* 1993, 18, 302-306.
9. Leclere J., Thyroidites subaigues, in *La thyroide*, eds. J. Leclere, J. Orgiazzi, B. Rousset, J.-L. Schlienger, J.-L. Wemeau, Ed. Expansion Scientifique Française, Paris, 1992, 331-335.
10. Lu C.P., Chang T.C., Wang C.Y., Hsiao Y.L., Serial changes in ultrasound-guided fine needle aspiration cytology in subacute thyroiditis, *Acta Cytol*, 1997, 41, 238-243.
11. Nikolai T.F., Silent thyroidits and subacute thyroidits, in: *Werner and Ingbar's The Thyroid,* 6th ed., eds. L.E. Braverman, R.D. Utiger, Ed. J.B. Lippincott Comp., Philadelphia, 1991, 710-717.
12. Peter S.A., Painful subacute thyroiditis (de Quervain's thyroiditis), *J Nat Med Assoc,* 1992, 84, 877-879.
13. Smallridge R.C., Thyroiditis, in *Endocrine Secrets*, eds. M.T. McDermott, Ed. Hanley & Belfus Inc., Philadelphia, 1995, 178-181.
14. Tajtakova M., Hancinova D., Gonsorcikova V., Machanova Y., Jandosekova X., Ultrasonography in subacute thyroiditis, *Vnitrni Lekarstvi*, 1992, 38, 479-484.
15. Volpe R., The management of subacute (De Quervain's) thyroiditis, *Thyroid,* 1993, 3, 253-255.
16. Werner S.C., History of the thyroid, in: *Werner and Ingbar's The Thyroid,* 6th ed., eds. L.E. Braverman, R.D. Utiger, Ed. J.B. Lippincott Comp, Philadelphia, 1991, 3-6.
17. Zbranca E., Găluşcă B., Tiroida, in: *Endocrinologie - ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine,* eds. E. Zbranca, Ed. Polirom, Iaşi, 1999, 68-131.
18. Zbranca E., Vulpoi C., Mogoş V., Găleşanu C., Ungureanu C., Neoplazie cervicală cu debut de tip "tiroidită", *Clinica*, 1997, 2, 23-33.

NOUTATE

TELITROMICINA - ALTERNATIVĂ ÎMPOTRIVA BACTERIILOR GRAMM POZITIVE REZISTENTE LA ANTIBIOTICE BETA-LACTAMICE ŞI LA MACROLIDE

Telitromicina este primul compus al unei noi clase de antibiotice semisintetice numite ketolide. Este foarte activă pe coci Gramm pozitivi (pneumococi, streptococi), inclusiv pe cei rezistenţi la peniciline, cefalosporine sau macrolide. Este activă şi pe *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumoniae* şi *Mycoplasma pneumoniae*. Nu este activă pe enterococii rezistenţi la Vancomicină şi pe stafilococii rezistenţi la Meticilină. Penetrează rapid în lichidul bronho-pulmonar, amigdale, sinusuri şi în urechea medie, se concentrează şi în polimorfonucleare. Este bine tolerată, fiind administrată pe cale orală, o dată pe zi. Efecte adverse sunt diareea, greţurile, mai rar vărsăturile şi cefalea. Este o bună alternativă la macrolide indicată pentru tratamentul pneumoniei, al bronşitelor cronice acutizate, sinuzitelor maxilare acutizate, faringitelor sau amigdalitelor la adult. Nu este indicată în tratamentul infecţiilor nosocomiale. (Barman Balfour J.A., Figgitt E.P., Telithromycin, *Drugs*, 2001, 61(6), 815-829)

Cristina-Mihaela Ghiciuc

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

TRATAMENTUL CU NEBIVOLOL ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENŢIALĂ

Rodica Ghiuru, C. Rezuş, V. Ambăruş, Simona Ionescu, A. Cosovanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Medicală "I. Enescu"

TREATMENT WITH NEBIVOLOL IN ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION (Abstract): Nebivolol is a lipophilic β_1-blocker. It is devoid of intrinsec sympathomimetic or membrane stabilising activity but appears to have nitric oxide-mediated vasodilatory effects. Nebivolol 5 mg once daily is well tolerated in patients with hypertension. Adverse events are infrequent, transient and mild to moderate. Those reported most often include headache, fatigue, paraesthesias and dizziness. Several studies reported no signs of orthostatic hypotension with Nebivolol. **Key words:** ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION, NEBIVOLOL, TREATMENT.

În studiul factorilor de risc cardio-vasculari, hipertensiunea arterială reprezintă un factor de risc cert reversibil, necesitând un tratament continuu şi eficient pentru prevenirea complicaţiilor.

În tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale există numeroase clase de medicamente cu diferite mecanisme de acţiune, acestea fiind administrate în monoterapie, bi sau triterapie, în funcţie de particularităţile pacientului. Clasa β-blocantelor s-a situat în ultimii ani pe primele locuri în managementul HTA.

Oxidul nitric (NO) este cea mai importantă substanţă vasodilatatoare endogenă jucând un rol deosebit de important ca modulator endogen al tonusului vascular (1, 2, 3, 5, 6, 7).

În HTA endoteliul vascular suferă modificări esenţiale care determină scăderea producţiei de NO (1, 2, 3, 5, 6, 7), cu vasoconstricţie şi creşterea tensiunii arteriale. În acest context se impune stimularea sintezei fiziologice a NO.

Nebivolol stimulează sinteza fiziologică a oxidului nitric şi are acţiune β_1 blocantă ultraselectivă cu efecte vasodilatatorii (8).

Luând în consideraţie efectul terapeutic şi profilul farmacodinamic, Nebivolol este recomandat în HTA asociată cu diabet zaharat, arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare, precum şi la bolnavii hipertensivi cu risc de bronhospasm.

SCOPUL LUCRĂRII

Lucrarea prezentă are drept scop evaluarea tratamentului cu Nebivolol la pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială complicată sau nu.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul s-a efectuat pe un lot de 60 de pacienţi diagnosticaţi cu hipertensiune arterială esenţială, formă uşoară sau moderată. Diagnosticarea pacienţilor hipertensivi, precum şi a formei clinice de HTA esenţială a fost făcută în funcţie de valorile medii ale TAS şi TAD, măsurate după 7 zile de la întreruperea oricărui tratament antihipertensiv.

Valorile medii ale TAS au fost de 180,2 ± 15,1 mm Hg, iar ale TAD au fost de 110,1 ± 5,2 mm Hg. Bolnavii lotului studiat au avut o vârstă medie de 50,5 ± 2,3 ani, dintre aceştia 38 (63,3%) fiind de sex feminin, iar 22 (36,7%) de sex masculin (tabelul I).

TABELUL I
Caracteristicile lotului de bolnavi hipertensivi studiat

Bolnavi hipertensivi (nr.) d.c. Femei (nr.) Bărbaţi (nr.)	60 38 22
Vârsta medie (ani)	50,5 ± 2,3
TAS medie (mm Hg)	180,2 ± 15,1
TAD medie (mm Hg)	110,1 ± 5,2

TABELUL II
Caracteristicile lotului de bolnavi hipertensivi înainte de introducerea tratamentului cu Nebivolol

Caracteristică	%
HTA descoperită fortuit	13,0
Cefalee, ameţeli, acufene, fosfene	87,0
Dureri precordiale de tip anginos	25,0
Simptome clinice de IVS cronică	80,0
Raluri crepitante de stază pulmonară	25,0
Tulburări de ritm şi de conducere	0
Modificări electrocardiografice de HVS	60,0
Modificări ale fundului de ochi	90,0
Indice cardio-toracic ≥ 0,50	50,0
Fracţia de ejecţie < 0,40	50,0
Semne de insuficienţă renală cronică	5,0

Pacienţii au fost monitorizaţi pe o perioadă de 60 de zile, cu control clinic din două în două săptămâni. Înainte de începerea tratamentului şi la sfârşitul perioadei de studiu s-a făcut şi o evaluare paraclinică.

Explorările paraclinice efectuate pentru aprecierea stadiului şi complicaţiilor HTA au fost: examenul de sânge cu determinarea creatininei, ureei, lipidelor, colesterolului, trigliceridelor şi ionogramei sanguine; examenul sumar de urină şi examenul de urină din 24 h; electrocardiograma; fundul de ochi; radiografia toracică cu determinarea indicelui cardio-toracic; ecocardiograma cu determinarea fracţiei de ejecţie, radiografia renală simplă; ecografia renală.

Caracteristicile lotului de bolnavi hipertensivi înainte de introducerea tratamentului cu Nebivolol apreciază că din 60 de pacienţi, 13,3% nu aveau simptome de HTA, valorile crescute fiind găsite întâmplător la măsurarea TA, aceştia prezentându-se pentru altă simptomatologie.

Restul de 86,7% din pacienţi au prezentat, fie numai simptome subiective (cefalee, ameţeli, acufene, fosfene), fie simptomele subiective s-au asociat cu o complicaţie survenită deja pe fondul hipertensiunii arteriale (tabelul II).

În lotul de studiu, complicaţia cea mai frecventă a fost insuficienţa ventriculară stângă cronică (80%), urmând crizele de angină pectorală (25%) şi doar un procentaj de 5% din cazuri a prezentat semne de suferinţă renală cronică. Deşi modificările fundului de ochi au fost destul de frecvente (90%), în lotul studiat nu au existat accidente vasculare cerebrale.

La lotul ales s-a introdus tratamentul cu Nebivolol (Nebilet) 1 tb/zi (5 mg) în monoterapie, cu control bilunar şi reevaluare după 60 de zile.

REZULTATE

Evaluarea finală a lotului de bolnavi studiat, după 60 de zile de tratament în monoterapie cu Nebivolol, a arătat o scădere semnificativă atât a valorilor TAS cât şi a valorilor TAD cu ameliorarea simptomatologiei clinice subiective. TAS a scăzut ajungându-se la o medie de 130,2 ± 14,5 mm Hg, TAD evoluând în acelaşi sens, cu valori medii de 80,1 ± 3,7 mm Hg (tabelul III).

Evaluarea clinică şi paraclinică a lotului de bolnavi hipertensivi, efectuată la sfârşitul perioadei de studiu, a evidenţiat o ameliorare a simptomelor subiective la peste 92% din pacienţi şi o rărire a crizelor de angină pectorală la 66,7% din subiecţi.

De asemenea, s-a obţinut o ameliorare netă şi a simptomelor şi semnelor clinice de insuficienţă ventriculară stângă la peste 83% din pacienţi, deşi hipertrofia ventriculară stângă, pe ansamblu, nu a fost influenţată. Un număr redus de pacienţi (15%) a necesitat asocierea unui al doilea antihipertensiv (Nefrix 1 tb la 2 zile). (tabelul IV).

HVS, FO, indicele cardio-toracic şi funcţia renală nu au fost influenţate. De asemenea, s-a constatat o uşoară ameliorare a nivelului colesterolului şi trigliceridelor serice, aceasta fiind interpretată ca rezultat al unui regim alimentar corespunzător.

Analizându-se efectele secundare instalate pe perioada tratamentului cu Nebivolol se constată că doar cca 3% din bolnavi au prezentat cefalee, un procentaj asemănător relatând parestezii la nivelul membrelor inferioare, iar 3,3% dintre pacienţi au avut tulburări de somn. La lotul studiat nu s-au evidenţiat bradicardie, depresie sau impotenţă sexuală.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Tratamentul cu Nebivolol în monoterapie scade valorile medii ale TAS şi ale TAD la pacienţii cu HTA esenţială, formă uşoară şi medie.

TABELUL III

Valorile medii ale TAS/TAD înainte şi după tratamentul cu Nebivolol

Specificare	Valori medii (mmHg)	
	TAS	TAD
Înainte de tratament cu Nebivolol	180,2 ± 15,1	110,1 ± 5,2
După 60 de zile de tratament cu Nebivolol	130,2 ± 14,5	80,1 ± 3,7

Eficacitatea terapeutică a fost demonstrată de un număr important de trialuri clinice în care Nebivolol a fost administrat şi studiat la pacienţi cu vârste cuprinse între 18 şi 78 de ani (8).

Un astfel de studiu s-a ocupat de tratamentul cu Nebivolol la hipertensivii cu diabet zaharat de tip II, iar un altul a urmărit efectele acestui medicament la pacienţii cu HTA şi insuficienţă ventriculară stângă (8).

În studiul nostru am utilizat un protocol similar trialurilor clinice, pornindu-se de la selecţia pacienţilor cu o TAD > 95 şi < 120 mm Hg, încadraţi într-o formă uşoară sau medie de HTA, cu durata totală de 8 săptămâni şi controale bilunare.

Prin scăderea TA, Nebivolol are un efect favorabil asupra simptomatologiei clinice a pacienţilor, ameliorând crizele de angină pectorală şi simptomele şi semnele de insuficienţă ventriculară stângă.

TABELUL IV

Evaluarea lotului studiat după 60 de zile de tratament cu Nebivolol

Simptome	**Cazuri ameliorate (%)**
Simptome subiective de HTA (cefalee, ameţeli, acufene etc.)	92,3
Dureri precordiale de tip anginos	66,7
Simptome clinice de IVS cronică	83,3
Raluri crepitante de stază pulmonară	80,0
Tulburări de ritm şi de conducere	-
Modificări electrocardiografice de HVS	Staţionar
Modificări ale FO	"
Indice cardio-toracic	"
Fracţia de ejecţie > 0,40	76,6
Semne de insuficienţă renală cronică	Staţionar
Scăderea frecvenţei cardiace	20,0
Necesitatea asocierii medicamentoase (Nefrix)	15,0

Această concluzie este în concordanţă cu rezultatele menţionate în literatura de specialitate în care se precizează că Nebivolol, în doză de 5 mg/zi, administrat timp de 6 luni, scade indexul de masă ventriculară stângă, în mod similar cu Atenololul administrat în doză de 100 mg/zi la pacienţii hipertensivi cu insuficienţă ventriculară stângă (8).

Studii comparative realizate cu Enalapril, Nifedipină şi Amlodipină au demonstrat o eficienţă mai bună a Nebivololului cu efect favorabil asupra funcţiei ventriculare stângi, cu diminuarea presiunii telediastolice din VS şi scăderea rezistenţei vasculare periferice (8). Prin acţiunea β_1 blocantă ultraselectivă, alături de normalizarea TA, conferă protecţie cardiacă putând fi utilizat şi la pacienţii cu bronhospasm.

În studiul nostru, Nebivolol nu a produs modificări semnificative asupra metabolismului lipidic sau glucidic. Comparat cu placebo, Nebivolol în doză de 5 mg/zi, administrat timp de 4-8 săptămâni, nu are efecte semnificative asupra nivelurilor glucozei plasmatice la pacienţii cu diabet zaharat (8).

Medicamentul este bine tolerat, indiferent de vârstă, sex sau doză, putând fi administrat şi în asociere cu alte antihipertensive.

În concluzie, Nebivolol în doză de 5 mg/zi, reprezintă o posibilitate terapeutică optimă de primă linie, în managementul formelor uşoare sau medii de HTA esenţială. Administrat în monoterapie creşte complianţa la tratament, performanţa la efort şi îmbunătăţeşte calitatea vieţii pacienţilor hipertensivi.

BIBLIOGRAFIE

1. Artenie R., Artenie A., Cosovanu A., Implicaţiile cardio-vasculare ale oxidului nitric, *Rev Med Chir*, 1999, 103, 3-4, 48-56.
2. Cosovanu A., Ungureanu G., Ionescu S.D., Grozdan R., Haulică I., Boişteanu D., Bălţatu O., Cercetări clinico-experimentale preliminare privind acţiunile cardio-vasculare ale L-argininei, *Conferinţa Naţională de Cardiologie*, Târgovişte, 2-3 oct. 1992.
3. Cosovanu A., Ungureanu G., Hăulică I., Recherches cliniques et experimentales preliminaires concernant les actions cardiovasculaires de la L-arginine, *Session des Journées Medicales Balcaniques*, Ianina, 1993.
4. Gherasim L., Orientări actuale în tratamentul farmacologic al hipertensiunii arteriale, *Med Modern*, 1994, 1, 2, 74-81.
5. Haulică I., Cosovanu A., Date actuale privind implicaţiile fiziofarmacologice ale endoteliului vascular, *Ziua Medicamentului*, Iaşi, 1996.
6. Haulică I., Petrescu Gh., Rolul endoteliului în reactivitatea vasculară normală şi patologică, *Rev Med Chir*, 1997, 101, 1-2, 22-30.
7. McNelly W., Goa K.L., Nebivolol in the management of essential hypertension, *Adis Drug Evaluation*, 1999, 57 (4), 633-651.
8. Moncada S., The L-arginine - nitric oxide pathway, *Acta Physiol Scand*, 1992, 145, 201-227.

TRATAMENTUL ALOPECIEI AREATA CU DIPHENCYPRONE

Gabriela Suditu[1], **Anca Toma**[2], **Mihaela Voiculescu**[3]
1 Centrul Medical Nicolina Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
2 Disciplina de Dermatologie
3 Cabinet Medical Individual, Piatra Neamţ

TREATMENT OF ALOPECIA AREATA WITH DIPHENCYPRONE (Abstract): Topic immunotherapy in alopecia areata consist in a mild contact dermatitis with help of a chemical substances, with a high potency of sensitization, such as dinytroclorbenzenul (DNCB), squaric acid dibutylester (SADBE) and diphencypronil (DPCP). Eight patients with alopecia areata, 3 with mild form and 5 with severe form was treated with DPCP in acetone solution. We have obtained a positive result in 3 cases (37,5%), one with total regrows and 2 with partial regrows and a negative result in 5 cases, 3 with partial regrows and loss of the hair in other areas and 2 cases with no response after 24 weeks. We consider this method like an alternative therapy in severe alopecia areata resistant at other treatments. **Key words**: ALOPECIA AREATA, CONTACT DERMATITIS, DIPHENCYPRONE.

Imunoterapia topică a fost utilizată pentru prima dată în 1976, de către Rosenberg şi Drake care au semnalat refacerea învelişului pilar după pensularea plăcilor peladice cu o soluţie de dinitroclorbenzen (6,7,11,12). Acest tratament constă în producerea unei dermite de contact uşoare, la nivelul zonelor afectate, cu ajutorul unor substanţe chimice puternic sensibilizante. În practică s-au folosit dinitroclorbenzenul (DNCB), esterul dibutil al acidului scuaric (SADBE), diphencypronul (DPCP) şi o plantă, *Primula Obconica*.

Diphencypronul a fost utilizat pentru prima dată de Happle (5,7) în 1983 şi pare a fi un tratament de primă intenţie pentru mulţi dermatologi, în alopecia areata severă (1). Această denumire a fost propusă pentru prescurtarea 2,3-diphenylcyclopropenonei-1, care este un puternic alergen de contact la om şi animale (2). Nu au fost observate sensibilizări încrucişate cu alte substanţe şi spre deosebire de dinitroclorbenzen, nu a fost mutagenic la testul Ames (7). De asemenea, nu este absorbit prin tegument nefiind găsit în sânge sau urină, după aplicarea topică (4). Astfel este mai indicat de folosit decât DNCB şi SADBE, mai ales că este mai stabil decât SADBE dizolvat în acetonă şi pare să fie capabil să inducă sensibilizare într-un timp mai scurt, decât primele două (6,7). Rezultatele în ceea ce priveşte rata succesului terapeutic sunt variabile, de la 20% la 79,5% în funcţie de tipul de alopecie şi durata bolii (9,10).

MATERIAL ŞI METODĂ

Un lot de 8 de pacienţi au fost trataţi cu DPCP, având vârsta cuprinsă între 16 şi 39 de ani, 6 de sex masculin şi 2 de sex feminin.

Trei cazuri aveau boală cu gravitate medie (50% din păr pierdut) şi 5 cazuri cu gravitate mare (>75% din păr pierdut). Cele 3 cazuri cu gravitate medie au fost reprezentate de alopecii ofiazice (AO 50%) iar cele cu gravitate mare de: 1 caz cu alopecie ofiazică cu 75% păr pierdut şi alopecia bărbii (AO 75% + AB), 1 caz cu alopecia areata cu 75% păr pierdut şi alopecia bărbii (AA 75% + AB), 2 cazuri cu alopecia totalis (AT) şi 1 caz cu alopecia universalis (AU). Unul din pacienţi nu efectuase anterior nici un tratament. Restul pacienţilor aplicaseră tratamente cu: cignolin, minoxidil 2%, corticoizi potenţi, sensibilizări cu DNCB, vasodilatatoare, polivitamine, fără nici un rezultat.

Vechimea bolii a fost de 5 luni în 1 caz, 1 an în 3 cazuri, 1,5 ani în 1 caz, 3 ani în 2 cazuri şi 12 ani în 1 caz.

Am utilizat DPCP soluţie în acetonă cu concentraţii de 0,0001%, 0,001%, 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,5%, 1% şi 2%. Pacienţii au fost instruiţi să spele scalpul la 48 de ore după aplicare. Sensibilizarea s-a obţinut cu soluţie în concentraţie de 2%, aplicată pe scalp pe o arie de aproximativ 10 cm^2, prin fricţiune. La 7 zile după aceasta s-au efectuat aplicaţii săptămânale pe tot scalpul, începând cu concentraţia de 0,0001%, crescând treptat concentraţia în funcţie de răspunsul pacienţilor. S-a urmărit obţinerea unui eritem uşor care să persiste 24 - 48 de ore. S-a notat timpul necesar apariţiei dermitei de contact, urmărindu-se apoi evoluţia bolii la 12, 24 şi 36 de săptămâni, notându-se şi momentul apariţiei părului de tip vellus. S-a considerat răspuns pozitiv recreşterea în totalitate a părului precum şi recreşterea parţială semnificativă cosmetic. S-a considerat răspuns negativ lipsa creşterii părului după 24 de săptămâni de la obţinerea dermitei de contact şi recreşterea parţială nesemnificativă cosmetic cu recădere în alte zone în ciuda continuării tratamentului.

REZULTATE

Rezultat pozitiv am obţinut în cazul a 3 (37,5%) pacienţi, unul cu recreştere totală şi 2 cu recreştere parţială semnificativă cosmetic. În cazul a 5 pacienţi (62,5%) rezultatul a fost negativ, 3 dintre ei având o recreştere parţială nesemnificativă cosmetic, cu evoluţia bolii în alte zone, în ciuda continuării aplicaţiilor şi 2 cazuri cu lipsa răspunsului după 24 de săptamini.

Durata de timp necesară apariţiei dermitei de contact a variat de la 1 săptămână la 12 săptămâni. În 6 cazuri s-a observat apariţia părului de tip vellus şi anume: în 1 caz la 2 săptămâni, în 1 caz la 3 săptămâni, în 1 caz la 4 săptămâni, în 1 caz la 5 săptămâni şi în 2 cazuri la 12 săptămâni.

După 12 săptămâni de la obţinerea dermitei de contact 1 caz prezenta recreştere parţială semnificativă cosmetic, 3 cazuri prezentau recreştere parţială nesemnificativă cosmetic, 2 cazuri prezentau păr de tip vellus iar în 2 cazuri nu s-a observat nici un efect.

După 24 de săptămâni 1 pacient prezenta recreştere totală a părului, continuându-se tratamentul. Trei pacienţi aveau recreştere parţială nesemnificativă cosmentic iar 2 prezentau recreştere parţială nesemnificativă cosmetic însoţită şi de cădere a părului în alte zone de pe scalp şi sprâncene. În cazul a 2 pacienţi nu s-a observat nici un efect, aceştia abandonând tratamentul.

La 36 de săptămâni 1 pacient prezenta recreştere totală, 2 pacienţi recreştere parţială semnificativă cosmetic, 1 pacient recreştere parţială nesemnificativă cosmetic şi 2 pacienţi recreştere parţială cu cădere în continuare a părului din alte zone.

Complicaţiile apărute au fost reprezentate de dermită de contact buloasă în 3 cazuri şi foliculită însoţită de adenopatie suboccipitală într-un caz. Dermita de contact severă a apărut după mai multe aplicaţii cu aceeaşi concentraţie care a determinat dermita de contact moderată, eritematoasă. În aceste cazuri s-au întrerupt aplicaţiile până la vindecarea leziunilor şi s-au aplicat corticoizi topici de potenţă medie. Reluarea aplicaţiilor s-a făcut cu soluţie cu o concentraţie mai mică cu două trepte faţă de prima.

În cazul cu foliculită şi adenopatie, s-au aplicat corticoizi cu potenţă medie asociaţi cu antibiotic. Adenopatia a cedat fără nici un tratament adjuvant.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

În urma tratamentului cu DPCP am obţinut rezultate asemănătoare cu a altor autori (2 ; 3 ; 9 ; 10), la care ratele de succes pentru alopecia totalis, universalis, difuză şi ofiazică variază între 30% şi 34,1%, comparativ cu 37,5% în lotul nostru.

Răspunsul terapeutic poate surveni după o perioadă variabilă de tratament, de la o săptămână, interval de timp mai mic decât cel raportat de Happle (2), care a fost de 3 săptămâni, până la 12 săptămâni. Concomitent cu aceasta Happle atrage atenţia că la alţi pacienţi este necesar un timp mai îndelungat, de 6-8 şi chiar 10 luni, pentru apariţia părului vellus. Acest fapt este greu de acceptat de către bolnavi, care nu au răbdare să continue aplicaţiile şi abandonează tratamentul prematur.

Timpul necesar reacoperirii cu păr a scalpului este de asemenea variabil şi nu depinde de momentul obţinerii dermitei de contact sau a apariţiei părului vellus. În orice caz el poate fi îndelungat, iar după obţinerea recreşterii, este necesar un tratament de întreţinere.

Efectele secundare apărute sunt comune cu cele citate în literatură (2 ; 7 ; 10). Acestea nu au fost severe şi nu au determinat întreruperea tratamentului

Putem considera această metodă ca o alternativă terapeutică pentru alopecia severă şi pentru cazurile rezistente la alte tratamente.

BIBLIOGRAFIE

1. Bolduc C., Shapiro J., DPCP for the treatment of alopecia areata, *Skin Therapy Lett*, 2000, 5 (5), 3-4.
2. Happle R., Kalvaran K.J., Buchner V., Contact allergy as a therapeutic tool for alopecia areata, application of squaric acid dibutyl ester, *Dermatol*, 1980, 161, 289-294.
3. Kietzmann H., Treatement of alopecia areata with Diphenylcyclopro-penone, *Acta Dermatol Venerol*, 1985, 65, 274-275.
4. Lassus A., Eskelinen A., Johansson E., Treatament of alopecia areata with three different puva modalities, *Photodermatol*, 1984, 1, 141-144.
5. Pericin M., Trueb R.M., Topical immunotherapy of severe alopecia areata with diphenylcyclopropenone : evaluation of 68 cases, *Dermatol*, 1998, 196 (4), 418-421.
6. Petrescu Z., Amour-Ali A., Consideraţii privind etiopatogenia şi tratamentul în alopecia areata, *Dermato-Venerol*, 1982, 1, 71-77.
7. Petrescu Z., Actualităţi în terapia topică a alopeciei areata, *Consfătuirea Naţională de Dermatologie Craiova*, 1986, 186-191.
8. Philpott M.D., Sanders D.A., Bowen J., Kealy T., Effects of intrleukins, colony-stimulating factor and tumor necrosis factor on human hair follicle growth in vitro : a possible role for interleukin-1 and tumor necrosis factor-alfa in alopecia areta, *Br J Dermatol*, 1996, 135 (6), 942-948.
9. Van der Steen P.H., Boezeman J.B., Happle R., Topical imunotherapy for alopecia areata : re-evaluation of 139 cases after an additional follow-up period of 19 mounths, *Dermatol*, 1992, 184 (3), 198-201.
10. Van der Steen P.H., Van Baar H.M., Perret C.M., Happle R., Treatement of alopecia areata with diphenylciclopropenone, *J A Acad Dermatol*, 1991, 24, 253-257.
11. Vitzu M., Tratamentul peladei (alopeciei areata) şi a altor afecţiuni cutanate cu DNCB, *Dermato-Venerol*, 1989, 2, 131-134.
12. Vulcan P., Tratamentul cu DNCB în dermatologie, *Consfătuirea Naţională de Dermatologie Craiova*, 1986, 144-146.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

TRATAMENTUL FRACTURILOR DEPLASATE ALE COLULUI FEMURAL : OSTEOSINTEZĂ SAU ARTROPLASTIE ?

N. Georgescu, O. Alexa, L. Stratan
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Ortopedie-Traumatologie

DISPLACED FEMORAL NECK FRACTURES : INTERNAL FIXATION vs ARTHROPLASTY (Abstract) : Femoral neck fractures are a challenge for orthopedic surgeon due to the high rate of complication for such fractures. The aim of this study was to propose a treatment algorithm based on author's current concept in management of femoral neck fractures. Fractures were classificated according Garden in four types but, for practical reasons, fractures were considered undisplaced (Garden I and II) and displaced (Garden III and IV). Treatment method was chosen based on next criteria : patient's age, associated pathology, patient's mental status and expectations, quality of the bone (osteoporosis), type and age of fracture, quality of reduction. Based on this criteria, the proposal algorithm may led to close reduction and internal fixation, open reduction and internal fixation or arthroplasty. **Key words** : FEMORAL NECK FRACTURES, INTERNAL FIXATION, ARTHROPLASTY

Fractura colului femural numită şi „fractura de osteoporoză" sau „fractura nerezolvată" (9) rămâne o problemă importantă de sănătate dar şi o provocare pentru chirurgul ortoped. Într-o societate în care speranţa de viaţă creşte, se apreciază că numărul fracturilor de şold va fi mai mare cu 10-15% la fiecare 10 ani (10). Având în vedere şi resursele financiare de sănătate, această fractură va rămâne în actualitate până când, printr-o organizare sanitară adecvată şi un protocol de tratament, se va găsi un algoritm de tratament convenabil şi necontroversat.

MATERIAL ŞI METODĂ

În perioada 1998-2000 (3 ani) în clinica de Ortopedie-Traumatologie a Spitalului Clinic de Urgenţe Iaşi au fost trataţi un număr de 169 pacienţi cu fractură de col femural. Fracturile au fost clasificate după Garden (2) în gradul I (8%), gradul II (6%), gradul III (33%) şi gradul IV (53%). Având în vedere intra- şi interobservabilitatea redusă a clasificării Garden preferăm să clasificăm fracturile colului femural în *nedeplasate* (Garden I şi II) şi *deplasate* (Garden III şi IV). Conduita noastră terapeutică a constat fără excepţie în osteosinteză pentru fracturile nedeplasate. În fracturile deplasate tratamentul a fost fie de reducere şi osteosinteză (fig. 1), fie de artroplastie (fig. 2).

Prezentul studiu se referă la alegerea metodei de tratament în fracturile deplasate şi această opţiune depinde de un set de criterii (tabel I).

REZULTATE

Opţiunile terapeutice preferate în fracturile colului femural sunt prezentate comparativ pentru anii 95-97 şi 98-00 în tabelul II.

Se remarcă faptul că în acest interval de timp atitudinea noastră terapeutică a suferit unele modificări. Indicaţia tratamentului funcţional a fost limitată numai la cazurile de excepţie când pacientul a fost considerat inoperabil. Numărul osteosintezelor a scăzut

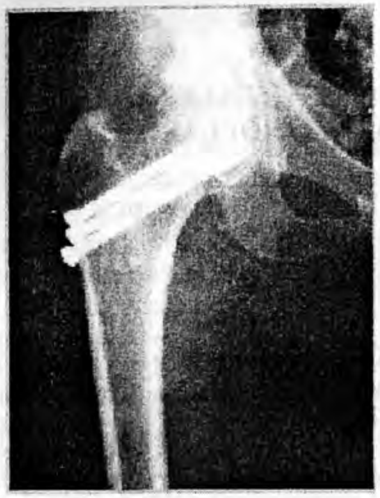


Fig. 1. Fractură col femural tratată prin reducere şi ostosinteză

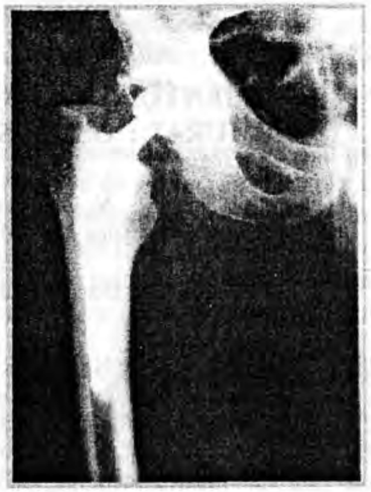


Fig. 2. Fractură col femural tratată prin artroplastie

TABELUL I

Factori ce influenţează alegerea metodei de tratament

Vârsta fiziologică
Patologia asociată
Starea psihică şi neurologică
Speranţele pacientului
Statusul funcţional preexistent
Calitatea osului
Tipul fracturii
Vechimea fracturii
Starea cotilului
Reductibilitatea

TABELUL II

Tipul de tratament utilizat în fracturile colului femural

	1995-1997	1998-2000
Tratament funcţional	11	3
Osteosinteză	137	88
Proteză cervicocefalică	48	16
Proteză bipolară	0	41
Proteză totală necimentată	2	3
Proteză totală hibrid	1	4
Proteză totală cimentată	17	14

deoarece au fost mai riguroase criteriile de reducere (1). Protezele cervicocefalice au fost tot mai rar utilizate deoarece apariţia cotiloiditei este relativ rapidă şi această indicaţie a fost rezervată pacienţilor cu speranţă redusă de viaţă. Proteza bipolară a fost recent introdusă în clinica noastră şi rezultatele bune obţinute ne-au încurajat să extindem această procedură.

Algoritmul de tratament utilizat în prezent este prezentat în figura 3.

DISCUŢII

Primul element care se consemnează după diagnostic este intervalul de timp scurs între producerea accidentului şi momentul internării. Fractura colului femural este o urgenţă de ore şi această urgenţă este explicată de particularităţile de vascularizaţie ale extremităţii femurale superioare. Prelungirea compresiunii prin hematomul intracapsular (tamponada vasculară) sau datorată deplasării extremităţilor osoase va conduce

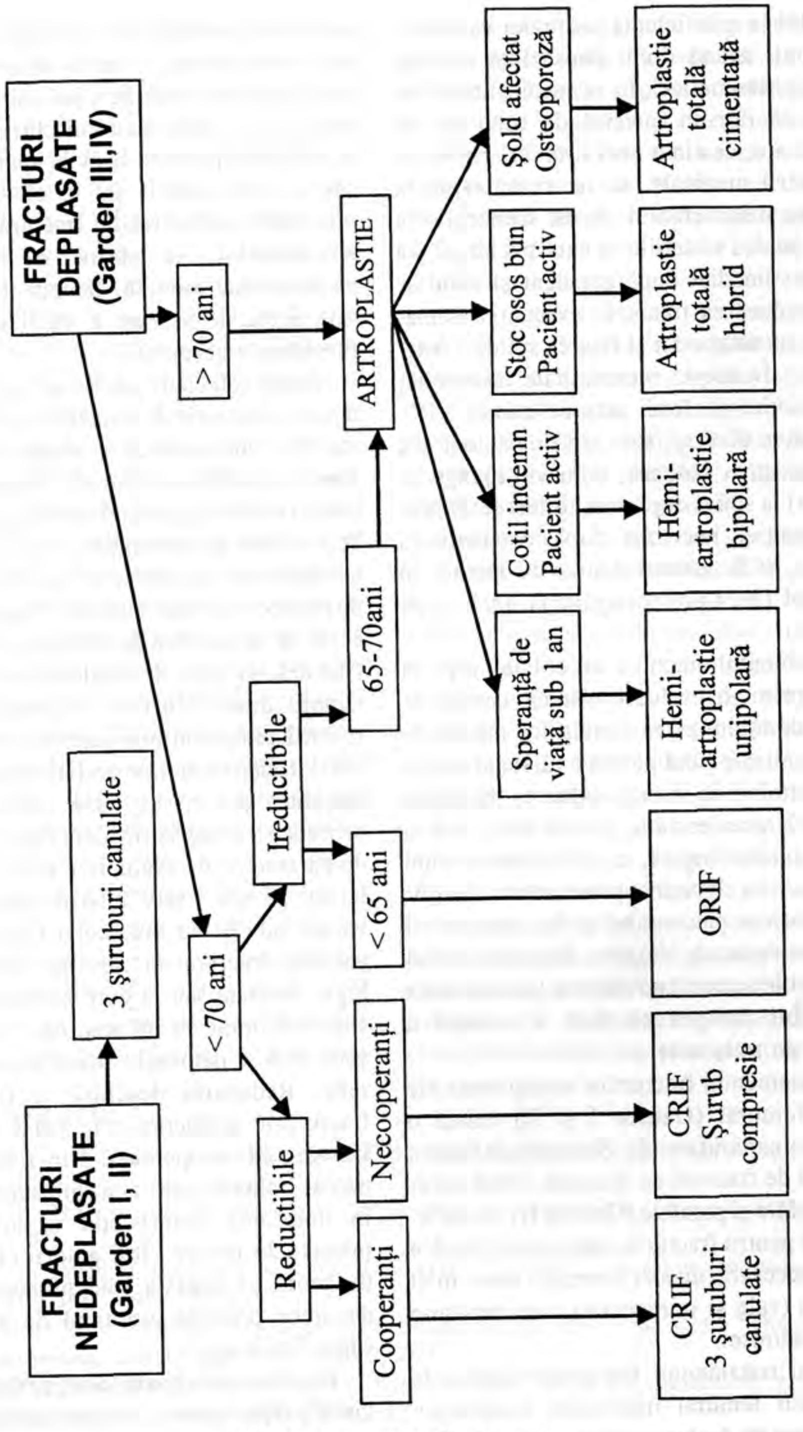

FRACTURI DEPLASATE (Garden III,IV)
> 70 ani
ARTROPLASTIE
Şold afectat Osteoporoză
Stoc osos bun Pacient activ
Cotil indemn Pacient activ
Speranţă de viaţă sub 1 an
Artroplastie totală cimentată
Artroplastie totală hibrid
Hemi-artroplastie bipolară
Hemi-artroplastie unipolară
65-70ani
Ireductibile
< 70 ani
< 65 ani
ORIF
3 şuruburi canulate
FRACTURI NEDEPLASATE (Garden I, II)
Reductibile
Necooperanţi
Cooperanţi
CRIF Şurub compresie
CRIF 3 şuruburi canulate

Fig. 3. Algoritmul de tratament

inevitabil la insuficienţa perfuziei vasculare a capului, având drept consecinţă apariţia necrozei traumatice. În această situaţie se admite că într-un interval de timp de cel mult 12 ore, destinat unei evaluări clinice şi optimizării medicale, să se treacă rapid la aplicarea tratamentului. Acest scenariu este valabil pentru situaţiile în care pacientul s-a prezentat imediat după accident şi când se indică reducerea fracturii, evacuarea hematomului intracapsular şi fixarea solidă a fragmentelor. În acestă eventualitate favorabilă, rata apariţiei necrozei este de numai 25%. Din motive diverse, care ţin de pacient sau de organizarea sanitară, bolnavul ajunge de multe ori la spital după acest interval. Riscurile apariţiei necrozei după osteosinteză cresc la 40% pentru bolnavii operaţi în intervalul 12-24 ore, ajungând la 100% după 7 zile (6).

Tratamentul fracturii de col femural va începe printr-o evaluare clinică completă, urmată de optimizarea condiţiilor medicale. Vor fi analizate rând pe rând vârsta şi încărcătura patologică, funcţionalitatea dinaintea producerii accidentului, stocul osos, starea mintală şi neurologică, ca şi alţi factori cum ar fi greutatea, leziunile preexistente ale şoldului, dorinţa pacientului şi toţi parametrii ce ar putea ajuta la alegerea metodei. Având la dispoziţie aceste date rămâne la latitudinea chirurgului ortoped să facă o selecţie a metodei de tratament.

În tratamentul fracturilor nedeplasate ale colului femural (Garden I şi II) există o oarecare unanimitate (8). Se practică fixarea focarului de fractură cu ajutorul a trei şuruburi canulate şi paralele (Garden II), cu menţiunea că pentru fracturile angrenate (Garden I) este necesară uneori corecţia unor mici deplasări (valg şi retroversie) care depăşesc limitele admise.

Pentru tratamentul fracturilor deplasate ale colului femural indicaţiile terapeutice sunt subiect de dezbatere şi controversă. Tratamentul conservator al fracturilor deplasate ale colului femural este o atitudine de excepţie. Sunt selectaţi pentru această conduită funcţională de tratament pacienţii cu contraindicaţii ale tratamentului chirurgical. Prin mobilizarea precoce se evită apariţia complicaţiilor de decubit şi, în ciuda neglijării reeducerii în focarul de fractură şi a fixării fragmentelor, se obţine o pseudartroză strânsă, bine tolerată. Scopul tratamentului este acela de salvare a vieţii cu rezultate funcţionale acceptabile.

Dacă selectăm pacientul pentru tratamentul chirurgical, atunci scopul propus se modifică în sensul că se doreşte restabilirea funcţiei şoldului dinaintea producerii fracturii şi evitarea apariţiei unei patologii legată de metoda de tratament. Pentru atingerea acestui scop se utilizează predilect metoda de reducere şi osteosinteză. După cum reducerea se obţine fără deschiderea focarului de fractură sau prin deschiderea articulaţiei se cunosc două feluri de a proceda: CRIF (closed reduction and internal fixation) sau ORIF (open reduction and internal fixation). Opţiunea pentru una sau alta din aceste procedee trebuie să fie atent făcută în funcţie de parametrii de evaluare clinică. Vor fi selectaţi pentru fixare internă pacienţii cu o vârstă sub 70 de ani, cu o funcţie bună a şoldului fracturat la care nu există o patologie asociată sau la care parametrii clinici s-au echilibrat cu un stoc osos bun, cu un şold fără o patologie preexistentă, cooperanţi. Reducerea deschisă va fi rezervată fracturilor ireductibile la persoane tinere. Desigur că se operează prin fixare internă numai bolnavii care s-au prezentat la spital în timp util. Intervenţia va avea loc în primele 24 de ore. Toţi autorii (1,3,5) sunt de acord că aceasta este procedura ideală deoarece prezintă avantajul de a conserva capul femural.

În ţările scandinave osteosinteza este folosită preponderent (7) iar rezultatele obţinute la 2 ani după fixarea internă se prezintă astfel: rata pseudartrozei 33%, a necrozei 15%, iar 35% dintre pacienţi au avut nevoie de proceduri secundare: la 23% conversia în artroplastie, 5,8% ablaţia materialului de osteosinteză şi la restul de 5,8% a fost necesară reluarea procedurii de fixare (4). Dacă se evaluează global procedura, atunci 70% din bolnavi au reluat funcţia articulaţiei la nivelul dinaintea orperaţiei. Calculul costurilor totale la 2 ani, adăugând procedurile secundare, ajunge la suma medie de 24.666 dolari/pacient, din care tratementul iniţial se înscrie cu 10.383 dolari (4). Mortalitatea în primul an se cifrează la 8%.

În această situaţie în care fixarea internă este grevată de frecvente complicaţii, mulţi chirurgi în special din Europa şi America de Nord (7) preferă sacrificarea capului femural de la început şi recomandă ca tratament artroplastia primară la vârstnici. Avantajele artroplastiei primare constau în faptul că bolnavul se poate sprijini imediat, beneficiază de o reeducare funcţională rapidă şi sunt eliminate complicaţiile fixării interne. Susţinătorii fixării interne evidenţiază însă şi dezavantajele artroplastiei primare: se sacrifică articulaţia, intervenţia consumă cu 50% mai mult timp, solicită serios organismul, conduce la creşterea mortalităţii în prima lună postoperator, necesită o spitalizare mai îndelungată şi generează unele complicaţii specifice metodei (1,3,5). Iată de ce în prezent răspunsul la întrebarea osteosinteză sau artroplastie în fracturile deplasate ale colului femural generează controverse justificate. Se acceptă că trebuie selectaţi pentru artroplastie bolnavii având vârsta peste 70 de ani, la care fixarea internă nu s-a putut practica din cauza ireductibilităţii sau s-a degradat în timp, cei cu leziuni preexistente ale şoldului, prezentaţi mai târziu de 5 zile, cei cu fracturi pe os bolnav, cu probleme neurologice sau cu deteriorare mintală. Dacă pacientul se încadrează în indicaţia de artroplastie primară, va urma a doua selecţie, şi anume a tipului de proteză. Pot fi întrebuinţate două tipuri de artroplastie, parţială şi totală, fiecare dintre ele având câte două variante unipolară sau bipolară, hibrid sau cimentată.

Dacă ne referim la costuri, avem surpriza să constatăm că o osteosinteză reuşită este procedura cea mai ieftină, pe când una eşuată devine cea mai costisitoare. Având în vedere rata mare a complicaţiilor osteosintezei dar şi calculul costurilor per pacient, la doi ani de la fractură se conturează faptul că artroplastia cimentată a şoldului se detaşează din punct de vedere al fiabilităţii (4).

În concluzie, în fractura colului femural la bolnavul vârstnic se conturează un algoritm de tratament bazat pe un set de criterii de selecţie. În acest sens fracturile fără deplasare pot fi considerate rezolvate graţie osteosintezei pe când în fracturile deplasate indicaţia de tratament pendulează între osteosinteză după reducere şi artroplastie.

BIBLIOGRAFIE

1. De-Lee C. J., Fractures and dislocation of the hip, *Roockwood and Green's Fractures and dislocations*, Ed. Lippincott-Raven, Baltimore, 1996, 1659-1714.
2. Garden R.S., The structure and function of the proximal end of the femur, *J Bone Joint Surg*, 1961, 43B, 576-589.
3. Gayton L.J., Fracture of the hip, acetabule and pelvis, *Campbell's operative Orthopaedics*, Ed. Mosby, New York, 1998, 2209-2222.
4. Iorio R, Healy W.L., Lemos D.W., Displaced femoral neck fractures in the eldery: Outcomes and cost effectiveness, *Clin Orthop*, 2001, 383, 229-243.
5. Lhowe W.D., Intracapsular fractures of the femur, *Surgery of the musculoskeletal system*, Ed. Churchill Livingstone, Londra 1990, 2549-2612.
6. Massie W.K. Treatment of femoral neck fractures emphasing long-term follow up observations on aseptic necrosis, *Clin Orthop*, 1973, 92, 16-22.

7. Parker J.M., The cervical hip fracture, *European Instructional Course Lectures*, 2001, 5, 67-77.
8. Raaymakers E.L., Marti R.K., Non-operative treatment of impacted femoral neck fractures: prospective study of 170 cases. *J Bone Joint Surg*, 1991, 73B, 950-954.
9. Speed K., Unsolved fracture, *Surg Gynecol Obstet*, 1935, 60, 341-352.
10. Thorngreen G.K. Epidemiology of the fractures of the femur, *Instructional Course Lectures*, 1997, 3, 144-153.

NOUTĂŢI

APOPTOZA CELULELOR ENDOTELIALE INHIBATĂ DE FACTORI DE CREŞTERE SECRETAŢI DE CELULELE TUMORALE DIN CANCERUL DE COLON

Celule tumorale reuşesc să supravieţuiască, în ciuda unor condiţii nefavorabile dezvoltării celulare, cum ar fi hipoxia şi acidoza. Celulele tumorale se multiplică iar suportul lor vascular reuşeşte să asigure aportul de nutrienţi şi oxigen care să permită multiplicarea celulară. Autorii studiului pornesc de la ipoteza existenţei unor factori secretaţi intratumoral care ar inhiba apoptoza celulelor endoteliale. Culturi de celulele endoteliale umane au fost menţinute în medii de cultură lipsite de ser, precum şi în medii de cultură condiţionate de celule tumorale colice de provenienţă umană sau culturi de celule fără caracterere de malignitate. În timp ce culturile de celule endoteliale s-au comportat normal în mediile condiţionate de celule non-maligne, în cele condiţionate de celule neoplazice de origine colică s-a produs o scădere marcată a apoptozei. Autorii au demonstrat că factorul solubil în cauză este o structură proteică < 3kDa, care poate fi inactivată prin încălzire. Studiul vine să demonstreze teoria conform căreia celule tumorale pot modifica fenotipul celulelor endoteliale. (Liu W., Davis D.W., Ramirez K., McConkey D.J., Ellis L.M., Endothelial cell apoptosis is inhibited by a soluble factor secreted by human colon cancer cells, *Int J Cancer*, 2001, 92 (1), 26-30)

G. Dimofte

TRATAMENTUL OPTIMIZAT ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Controlul corect al hipertensiunii arteriale (HTA) şi-a demonstrat în repetate rânduri efectele benefice. La pacienţii cu risc crescut valori convenabile ale TA reprezintă principalul parametru pentru reducerea morbidităţii şi mortalităţii. În pofida acestor adevăruri universal cunoscute, controlul corespunzător al TA la pacienţii cu HTA esenţială sau secundară (mai ales din nefropatia diabetică) este un ţel foarte greu de atins. Doar un procent foarte mic de pacienţi atind şi păstrează pragul optim al TA = 140/90 mmHg. Această situaţie nu s-a modificat în ultimii ani deşi reţetele administrate pacienţilor au crescut iar paleta de droguri antihipertensive s-a lărgit continuu. Studiul prezintă o abordare nouă a tratamentului HTA prin aceea că implică într-o proporţie mult mai mare pacientul. Astfel, pacienţii ce au participat la acest studiu au beneficiat de informaţii amănunţite asupra bolii, a consecinţelor şi a evoluţiei acesteia. Au fost foarte bine documentaţi asupra tratamentelor non-farmacologice şi medicamentoase precum şi asupra posibilităţilor de a-şi controla singuri TA. Acest program de educare şi tratament al HTA (HTTP = hypertension treatment and teaching program) a fost experimentat în mai multe centre din Germania cu rezultate foarte încurajatoare nu numai asupra controlului HTA dar şi asupra prevenirii apariţiei complicaţiilor bolii şi a comorbidităţilor ce însoţesc de regulă HTA. (Heise T., Jennen E., Sawicki P.T., Optimized therapy for hypertension, *Zeitschrift fur Arztliche Fortbildung und Qualitatssicherung*, 2001, 95, 5, 349-355) .

Ioana Dana Alexa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

ARTICOLE ORIGINALE

FACTORI CE INFLUENŢEAZĂ REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL ÎN MIASTENIA GRAVIS

Lidia Andriescu, M. Păcurariu, R. Dănilă, M.Antonoaie, C. Dragomir
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Chirurgie

FACTORS WHICH MAY INFLUENCE THE SURGICAL OUTCOME IN MYASTHENIA GRAVIS (Abstract): **Objective:** This study intends to assess the factors which may influence the surgical outcome in myasthenia gravis. **Method:** 52 myasthenic patients were operated on in the IIIrd surgical unit, Iaşi, undergoing extended thymectomy through a complete longitudinal sternotomy during a period of 21years (1980-2001), the surgical outcome being variable. The following factors: age, clinical stage (Osserman classification), the history length and the histopathology of the specimen were analysed in respect with the surgical outcome which varied from complete remission and clinical improvement till no effect and death. Out of 52 patients, 28 were under the age of 30 years and 24 above 30 years of age.5 patients were operated on in the first clinical stage, 34 in the second clinical stage, 10 in the third stage and 3 in the fourth.21 patients had had under 1 year history of the disease,11 patients under 2 years and 20 patients over 2 years. 40 cases presented non-tumoral pathology of the thymus gland and 12 cases presented thymomas. **Results:** The best surgical results were recorded in patients under 30 years of age, operated in the first and second clinical stage, with a history under 1 year and non-tumoral pathology of the thymus. **Conclusion:** Myasthenia gravis is the only one acquired autoimmune disease in which surgical treatment offers the chance of complete remission if the following criteria are encountered: young patient, short history, initial clinical stage and non-tumoral pathology. **Key words:** MYASTHENIA GRAVIS, SURGICAL RESULTS.

Miastenia gravis este singura boală autoimună dobândită care are ca substrat patogenic modificari structurale timice fie netumorale de tipul hiperplaziei limfoide timice fie tumorale de tipul timoamelor.

Din acest considerent, singurul tratament, din multitudinea de mijloace terapeutice în miastenia gravis, care aduce cel mai mare procent de remisie a bolii este timectomia extinsă - operaţie ce înlătură împreună cu timusul şi grăsimea mediastinului anterior (2, 5, 10, 11).

Pacienţii răspund variabil la tratamentul chirurgical, variabilitate ce se întinde de la remisie completă până la rezultat infaust (3, 6, 9, 13).

Care este subgrupul de miastenici ce ar răspunde favorabil timectomiei este greu de stabilit precis preoperator deoarece atâta timp cât nu se cunoaşte cauza bolii ce declanşează reacţiile autoimune în microclimatul timic, îndreptate împotriva receptorilor nicotinici ai plăcii neuro-musculare, tratamentul încă rămâne empiric.

SCOPUL LUCRĂRII

Scopul lucrării este de a stabili ce factori ar putea influenţa rezultatul tratamentului chirurgical în miastenia gravis.

MATERIAL ŞI METODĂ

52 de bolnavi miastenici au fost operaţi în Clinica a III-a Chirurgie Iaşi în perioada

1986 - 2001, folosindu-se ca abord sternotomia longitudinală completă (1, 7, 11).

Rezultatul chirurgical a fost împărţit în: remisie clinică completă - fără medicaţie, îmbunătăţire clinică-doze mici necesare, fără efect - tratament cu aceleaşi doze preoperator şi deces (3, 6, 9, 13).

Analiza rezultatelor s-a făcut în funcţie de diferiţi factori: vârsta, stadiul clinic de boală, durata de boală şi după histopatologia piesei de exereză.

REZULTATE

Vârsta bolnavilor a fost cuprinsă între 14 şi 67 ani cu media de 32,25 ani. Sub vârsta de 30 de ani au fost operaţi 28 de bolnavi, iar peste 30 ani au fost operaţi 24 de bolnavi.

La grupa sub 30 de ani, rezultatele postoperatorii favorabile au fost net superioare faţă de grupa a doua (tabelul I).

Vârsta tânără poate fi privită ca un factor prognostic favorabil deoarece incidenţa patologiei tumorale este absentă, ea crescând după 40 ani iar asocierea cu alte boli organice sistemice este minimă.

Rezultatele postoperatorii raportate la stadiul clinic de boală după clasificarea Osserman, au evidenţiat faptul că tratamentul chirurgical efectuat într-un stadiu iniţial de boală are mari şanse de succes (tabelul II).

Luând în calcul durata de boală, de la debutul simptomelor până în momentul operaţiei, miastenicii au fost împărţiţi în 3 grupe: durata de boală sub 1 an, durata de boală între 1 şi 2 ani şi durata de boală peste 2 ani (tabelul III).

Durata de boală sub 2 ani, reprezintă un factor prognostic favorabil. Durata lungă de boală duce la organizarea ireversibilă a leziunilor de placă neuro-musculară iar timectomia nu mai poate fi urmată de un efect favorabil (8).

TABELUL I

Rezultate postoperatorii în funcţie de vârstă

Rezultate postoperatorii	remisie	îmbunătăţire	fără efect	deces
Bolnavi sub 30 ani Total = 28 cazuri	14	12	2	0
Bolnavi peste 30 ani Total = 24 cazuri	7	14	2	1

TABELUL II

Rezultate postoperatorii după stadiul clinic de boală Osserman

Stadiul clinic	remisie	îmbunătăţire	fără efect	deces
Stadiul I = 5 bolnavi	3	2	0	0
Stadiul II = 34 bolnavi	17	14	3	0
Stadiul III = 10 bolnavi	1	8	1	0
Stadiul IV = 3 bolnavi	0	2	0	1

TABELUL III

Rezultatele postoperatorii în funcţie de durata de boală

	remisie	îmbunătăţire	fără efect	deces
Durată sub 1 an	10	11	0	0
Durată 1-2 ani	6	3	2	0
Durată peste 2 ani	5	12	2	1

Din punct de vedere histopatologic 40 de bolnavi au prezentat patologie netumorală din care 10 cu hiperplazie limfoidă timică, 4 hiperplazie cu prezenţa ectopiilor timice, 14 cu hiperplazie cu prezenţa centrilor germinativi, 5 cu hiperplazie, prezenţa centrilor germinativi şi a ectopiilor, 2 timus atrofic cu ectopii timice şi 5 timus atrofic (din care 1 asociat cu teratom).

12 bolnavi au prezentat tumori epiteliale timice (timoame) asociate cu miastenia gravis, care după clasificarea Levine au fost împărţite în 6 timoame limfocitare, 5 timoame limfoepiteliale şi 1 timom epitelial (4, 12).

La cei cu patologie netumorală s-au înregistrat 19 remisii complete, 17 îmbunătăţiri, 3 fără efect şi 1 deces.

Îmbunătăţirile clinice şi nu remisii complete au apărut mai ales la bolnavii cu hiperplazie limfoidă şi cu prezenţa centrilor germinativi. Aceşti centri germinativi sunt consideraţi ca un factor prognostic nefavorabil fiind locul de proliferare a clonelor anormale de limfocite T, cu cât sunt mai numeroşi cu atât efectul este mai nefavorabil.

La bolnavii cu timoame s-au înregistrat ca rezultat postoperator: 2 remisii complete, 9 îmbunătăţiri şi 1 fără efect. În cazul timoamelor, rezultatul postoperator este legat nu atât de structura timomului cât de stadiul de invazie după clasificarea Masaoka şi de tipul de rezecţe (complet sau incomplet).

CONCLUZII

Miastenia gravis este singura boală autoimună dobândită la care tratamentul chirurgical poate oferi şansa remisiei complete atunci când se îndeplinesc anumite criterii: vârsta sub 30 ani, durata scurtă de boală, stadiul clinic incipient şi patologia timică netumorală.

Tratamentul chirurgical este etapa esenţială în cadrul tratamentului complex al miasteniei gravis, incluzând medicaţie anticolinesterazică, corticoterapie, chimioterapie, plasmafereză, radioterapie în funcţie de particularităţile fiecărui caz în parte. Tratamentul miasteniei gravis este stabilit individual de o echipă multidisciplinară incluzând: neurolog, anestezist, chirurg, radioterapeut. Timectomia nu se practică în urgenţă, bolnavul necesitând o premedicaţie de stabilizare a bolii, chiar şi plasmafereză în cazuri de forme clinice severe.

BIBLIOGRAFIE

1. Ashour M., Prevalence of ectopic thymic tissue in myasthenia gravis and its clinical significance, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995, 109, 632-638.
2. Blossom G. B., Ernstoff R. M, Howells G.A., Thymectomy for myasthenia gravis, *Arch Surg*, 1993, 8, 128-132.
3. Buchmann P., Bumbacher B., Geroulanos S., The value of thymectomy in myasthenia gravis, *Helv Chir Acta*, 1989, 5, 85-89.
4. Cojocea V., Stoian B., Consideraţii pe marginea a 4 tumori timice operate, *Congresul Naţional de Chirurgie*, Bucureşti, 1998.
5. Copotoiu C., Copotoiu S., Habor V., Strat Al., Păltineanu B., Ghiţescu I., Tratamentul chirurgical al miasteniei gravis la Clinica Chirurgicală Nr. 1 Tg. Mureş, *Congresul Naţional de Chirurgie*, Bucureşti, 1998.
6. de Assis J.L., Marchiori P.E., Zambon A.A., Scaff M., Thymectomy for myasthenia gravis: evaluation of results in 282 patients, *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paolo*, 1992, 3, 43-47.
7. Fukai I. et al., Distribution of thymic tissue in the mediastinal adipose tissue, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991, 101, 1099-1102.

8. Genkins G., Papatestas A.E., Horowitz S.H., Kornfield P., Studies in myasthenia gravis: early thymectomy. Electrophysiologic and pathologic correlations, *Am J Med*, 1975, 4, 58-64.
9. Hayat G., Mohyuddin Y., Naunhein K., Efficacy of thymectomy in myasthenia gravis, *Missouri Medicine*, 1995, 5, 1992-1996.
10. Juvara J., Motamancea D., Bossy S., Timectomia în miastenia gravis, *Chirurgia*, 1969, 8, 673-682.
11. Nussbaum M.S, Rosenthal G.J, Frederick J., Samaha H., Grinvalsky T., Management of myasthenia gravis by extended thymectomy with anterior mediastinal dissection, *Surgery*, 1992, 4, 112-144.
12. Oancea Tr., Hica L., *Tumorile mediastinale*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1971.
13. Osaki T., Shirakusa T., Mori S., Kawanami S., Evaluation of results following thymectomy in myasthenia gravis, *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*, 1993, 2, 41-48.

NOUTATE

TERAPIA ANTIHIPERTENSIVĂ ŞI RISCUL DE MALIGNITATE

O analiză pe Medline a articolelor publicate între ianuarie 1996 şi august 1999 (29 studii prospective şi 28 studii caz-control) cu privire la relaţia dintre tratamentul antihipertensiv şi riscul de malignitate a arătat aspecte interesante. Astfel relaţia dintre derivaţii de rauwolfia şi cancerul de sân la femei a fost printre primele corelaţii efectuate (prima constatare încă din 1970 la o femeie de 50 de ani). Trei studii recente caz-control (Boston, Bristol şi Helsinki) au raportat rezultate similare. Asocierea are o corelaţie bună (odds ratio 1,25 - 95% CI, 1,09-1,44). Dacă reserpina poate creşte nivelele prolactinei, ea poate fi şi la originea adenomului de prostată. Diureticele au fost implicate în apariţia cancerului renal îndeosebi la femei. Riscul pare a fi legat mai mult de durata utilizării diureticelor şi mai puţin de doza zilnică. Diureticele au fost asociate cu carcinomul renal atât la hipertensivi cât şi la normali. O creştere a riscului s-a constatat la femeile care primeau asociat diureticelor şi terapie de substituţie hormonală (creşterea riscului cu 25% pentru cancerul de sân sau cel de endometru). Nu a fost găsită nici o relaţie între utilizarea diureticelor şi cancerul de sân. Într-un studiu recent (SHEP- Systolic Hypertension in the Elderly Program) pacienţii care au primit diuretice au avut o rată similară de malignitate comparativ cu cei ce nu au primit diuretice. Beta blocantele au fost şi ele corelate cu incidenţa crescută a unor malignităţi. Astfel atenolul poate creşte incidenţa cancerului renal la femei şi a celui pulmonar la bărbaţii fumători. Propranololul la doze mari şi timp îndelungat de administrare poate creşte riscul de cancer hepatic la bărbaţi. Antagoniştii calcici pot potenţa efectul antitumoral. Creşterea calciului citosolic poate juca un rol important în reglarea proliferării celulare. Antagoniştii calcici pot regla influxul de calciu şi diminuă proliferarea celulelor neoplazice calciu dependente. Alte date experimentale infirmă însă datele de mai sus (studiul INTACT - International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy a constat o creştere a cancerului îndeosebi la cei cu tratament cu nifedipine). Cinci studii recente longitudinale nu au găsit nici o corelaţie semnificativă între tratamentul cu antagonişti calcici şi riscul de malignitate. Inhibitori de enzimă de conversie nu au fost implicaţii în apariţia cancerelor decât incidental (1 caz de sarcom Kaposi la captopril sau 2 cazuri de leziuni fungoid-like la captopril, un caz de cancer pulmonar la enalapril). Studii longitudinale arată însă efectul protectiv al acestora pentru malignitate. (Grossman E., Messerli F.H., Goldbourt U., Antihypertensive therapy and the risk of malignnancies, *Eur Heart J*, 2001, 22, 1343- 1352)

F. Mitu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

SENSITIVITY AND RESISTANCE TO ANTIBIOTICS OF *STREPTOCOCCOUS PNEUMONIAE* INVOLVED IN SEVERE INFECTIONS (1990-2000)

Tatiana Turcu, V. Luca, Cătălina Luca, Erica Rudnic
University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa" Iaşi
School of Medicine
Clinic of Infectious Diseases

SENSITIVITY AND RESISTANCE TO ANTIBIOTICS OF *STREPTOCOCCOUS PNEUMONIAE* INVOLVED IN SEVERE INFECTIONS (1990-2000) (Abstract). *S. pneumoniae* implicated in severe infections presents now a high frequency of the resistant strains to Penicillin G or multiresistance in the whole world. Our study on 136 strains of invasive pneumococcus isolated in the last 10 years showed a medium resistance to penicillin of 22,8% with yearly variations. The resistance to Rifampin, Cloramphenicol and Eritromycin was of 4,4%, 7,8% and 8,0%. The treatment of pneumococcal infections must be adapted to actual antibiotypes. These results present therapeutic implications. **Key words**: *S. PNEUMONIAE*, RESISTANCE TO PENICILLINE, MULTIRESISTANCE.

After 1967, when the fist cases were reported in Australia and South Africa, the frequency of infections caused by *S. pneumoniae* strains with low sensitivity or resistant to penicillin G and to other antibiotics continued to increase in various countries (2,3,4,7,8). Studies have been carried out aimed at understanding the mechanisms of spread and antibiotic resistance of this bacterium (1,5,9).

During the following decades, penicillin-resistant and multiresistant pneumococci have been also isolated from both children and adults with severe infections.

In Romania, the first pneumococci resistant to penicillin G and other antibiotics have been isolated in the interval 1976-1977 at the Iaşi Clinic of Infectious Diseases from infants with severe forms of meningitis and otitis media which raised therapeutic problems (10).

The purpose of this study was to determine the present resistance of pneumococcus in view of selecting the first-line therapy.

PURPOSE

Retrospective study on the sensitivity and resistance to antibiotics of invasive *S. pneumoniae* strains isolated during the interval 1991-2000 at the Iaşi Clinic of Infectious Diseases.

MATERIAL AND METHOD

The study included 186 patients with severe pneumococcal infections, of which 72.7% presented meningitis, 6.6% septicemia, and 20.5% lower respiratory infections.

Streptococci pneumoniae isolated and identified by conventional methods were tested by the diffusion technique [NCCLS standards (6)] using oxacillin (1mg), penicillin, ampicillin, amoxicillin-clavulanate, ceftriaxone, cefotaxime, imipenem, vancomycin, erythromycin, rifampicin, chloramphenicol, tetracycline disks (Oxoid kits).

For some strains, penicillin minimal inhibitory concentration (MIC) and minimal

TABLE I
Distribution of *S. pneumoniae* according to the biological sample

Biological sample	No. cases	%
CSF	89	65.4
Hemoculture	18	13.2
Sputum	27	19.8
Pleural fluid	1	0.70
Pericardic fluid	1	0.70
TOTAL	136	100

bactericidal concentration (MBC) were determined by dilution tests.

RESULTS

Streptococcus pneumoniae was isolated from the cerebrospinal fluid in 89 cases (65.4%), hemoculture in 18 cases (13.2%), sputum in 27 cases (19.8%), and pleural and pericardial fluid in 1 case each (0.70%) (Table I).

The year distribution of the severe infections with invasive *S. pneumoniae* showed a peak of 20 cases (14.7%) in 1991 and 1997, and 18 cases (13.2%) in 2000 (fig. 1).

The incidence of this infection is high in adults, elderly, newborns and infants up to 2 years of age.

The obtained results showed that of the isolated pneumococcal strains, 22.8% were penicillin/oxacillin resistant and 77.2% sensitive (fig. 2).

The year distribution of penicillin-resistant pneumococci varied: 16.5% in 1991 (1/6), 0 in 1992 and 1994, 36.3% (4/4), 30.0% (3/4), and 20% (3/4) in 1995, 1996 and 1997, respectively, 12.5% (9/18) in 1999, and 50% in 2000 (fig. 3). The immune deficit of the patients that varies from one year to another, regional variations and others could account for the great annual differences in *S. pneumoniae* penicillin-resistance.

The resistance of pneumococci to other antibiotics is presented in figure 4, the highest susceptibility being recorded with the IIIrd generation cephalosporines, vancomycin and imipenem. The antibiotypes of invasive pneumococci also varied, a synthesis of these antibiotypes being shown in table II.

TABLE II
Synthesis of *S. pneumoniae* antibiotypes (136 strains) and their source

Strains	Total		CSF		Hemoculture		Sputum	
	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.
Sensible	65,4	89	75,2	67	52,6	10	42,8	12
Resistant to penicillin alone	7,3	10	8,9	8	0	0	7,1	2
Resistant to penicillin alone and other antibiotics	15,4	21	11,2	10	15,7	2 ^ 1 **pericardic l.**	28,5	8
Sensible to penicillin, resistant to other antibiotics	11,7	16 8 **rez.T**	4,5	4	31,6	6	21,4	6
Total		136		89		18 ^ 1 **pericardic l.**		28
Multiresistant (resistant ≥ 3 Ab)	11,0	15	7,8	7	5,2	1 **pericardic l.**	21,4	6

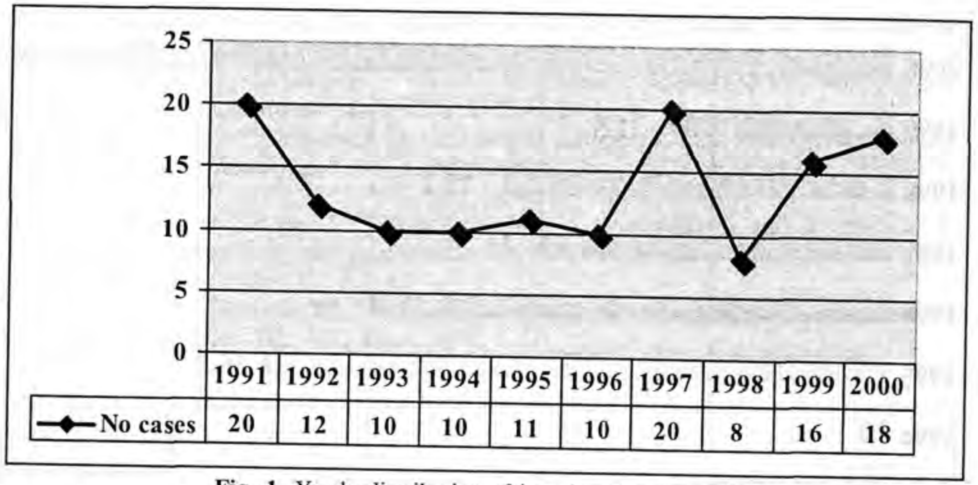


Fig. 1. Yearly distribution of invasive *S. pneumoniae*

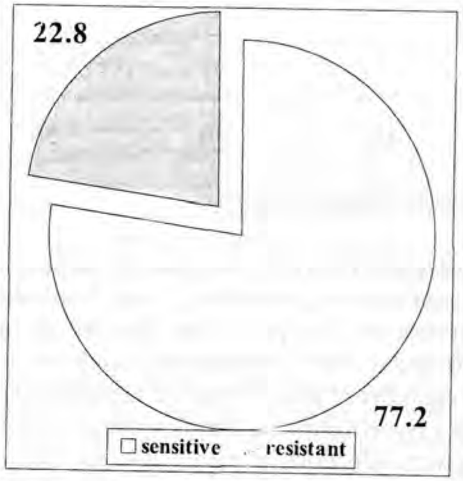


Fig. 2. Resistance and sensitivity to Penicillin G of 136 pneumoccoci

In our study, most penicillin-resistant pneumococcal strains were isolated from CSF and sputum, and those resistant to other antibiotics from hemocultures. The pneumococci involved in pneumonia and bronchopneumonia proved to be the most multiresistant.The strains resistant to penicillin and other antibiotics had 9 different antibiotypes to which other 6 antibiotypes with markers of antibiotic resistance, other than penicillin, were added. Their yearly distribution was uneven.

DISCUSSIONS AND CONCLUSIONS

Despite the fact that the pneumococcal infections caused by *S. pneumoniae* resistant to penicillin G and/or multiresistant diagnosed at the Iaşi Clinic of Infectious Diseases have been reported even since 1976 (10), in the 90s' their frequency was increasing, being on average of 22.8%. However, the resistance rates showed significant annual variations, representing a peculiarity for our area in contrast with the progressive increase reported by other authors (3,7,8).

The resistance of pneumococcus to other antibiotics used in the therapy of meningitis (72.7% of our cases) was of 4.4% for rifampicin, 5.1% for ampicillin, 7.8% for chloramphenicol. The resistance to erythromycin and tetracycline was of 8.0 and 19.8%, respectively.

It is worth mentioning the very high susceptibility of the pneumococci isolated in our geographical area to ceftriaxone, cefotaxime, imipenem, fluoroquinolones, and vancomycin, and that 65.4% of the strains were sensitive to all antibiotics used in the therapy of pneumococcal infections.

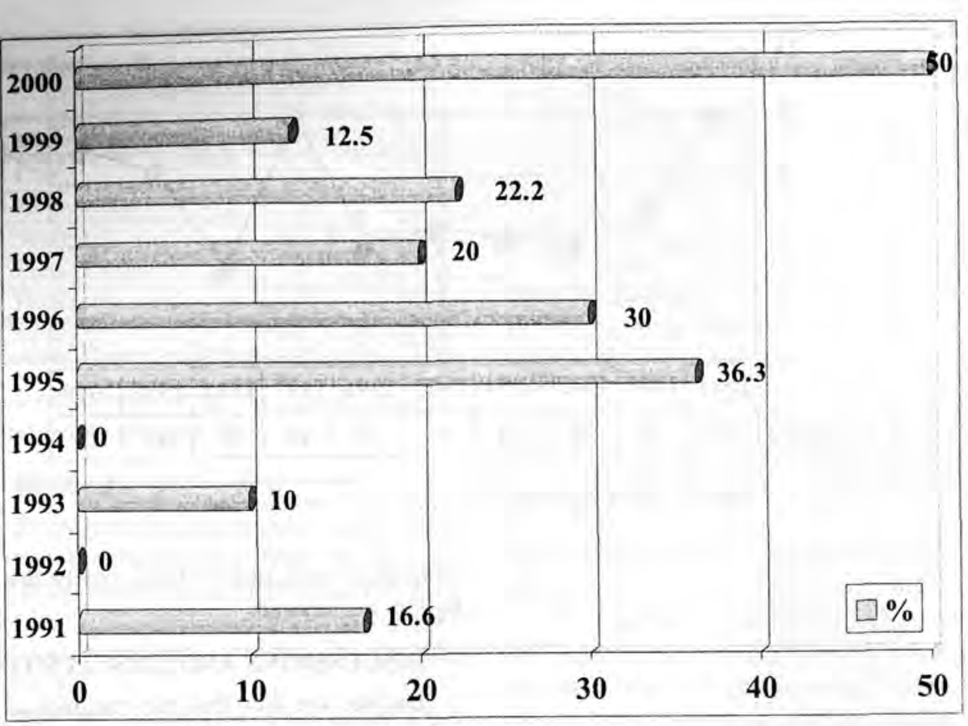


Fig. 3. Yearly distribution of penicillin-resistant preumococci

However, 11.7% of invasive *S. pneumoniae* strains proved to be multiresistant (to > 3 antibiotics), while 7.3% of the isolated pneumococci were resistant to penicillin G alone. These findings are in agreement with other studies.

S. pneumoniae involved in the infections diagnosed by us presented 15 different antibiotypes, of which 9 included markers of resistance to penicillin G, and 6 to other antibiotics than penicillin. Our results underline the need of routinely testing the susceptibility of pneumococci to antibiotics and is a guideline for the first-line therapy in such severe infections as meningitis, septicemia, lower respiratory tract infection, otitis media.

BIBLIOGRAFIE

1. Doit C., Densmur E., Picard B. et al., Epidemiologie moléculaire des souches de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée a la penicilline responsable de méningités chez l'enfant en France, *L'Eurobiologiste*, 1995, 29 (220), 5-11.
2. Geslin P., Spicq C., Georges G. et al., Sensibilité au céfotaxime de 4965 souches de pneumocoque isolées en France durant l'année 1995, *Méd Mal Infect*, 1997, 27, 833-837.
3. Goldsmith C.E., Moore J.E., Murphy PH.G., Pneumococcal resistance in the UK, *J Antimicrob Chemother*, 1997, 40 (suppl.), 11-18.
4. Hristea A., Infecţiile cu pneumococ rezistent la penicilina G şi la alte antibiotice. Implicaţii terapeutice, *Terapeutica*, 1995, 11 (1), 74-78.
5. Moissenet D., Vu Thien H., Epidemiologie moléculaire des pneumocoques resistant a la penicilline dans un hospital d'enfant a Paris, *L'Eurobiologiste*, 1995, 29 (220), 13-18.

6. NCCLS, Performance standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 9^{th} *Informational Supplement*, 1999.
7. Podani M., Dorobăţ O., Mitache E., Pană M., Rezistenţa la antibiotice a pneumococului. Terapeutică, *Farmacologie şi Toxicologie Clinică*, 1999, 3 (4), 42-44.
8. Reichler M.R., Rakovsky J., Sobotova A. et al., Multiple antimicrobial resistance of pneumococci in children with otitis media, bacteriemia and meningitis in Slovakia, *J Infect Dis*, 1995, 171, 1491-6.
9. Sa Leão R., Tomas A, Sanches I.S., et al., Carriage of internationally spread clones of *S. pneumoniae* with unusual drug resistance patterns in children attenting day care centers in Lisbon, Portugal, *J Infect Dis*, 2000, 182, 1153-60.
10. Vâţă A., Turcu T., Dimitriu Şt., Severe infection with penicillin-resistant *S. pneumoniae*, *International Congr Infect Dis*, VII, Varna, 1978.

NOUTATE

FUZIUNEA IMAGINILOR ANATOMICE ŞI FIZIOLOGICE ÎN URMĂRIREA PACIENŢILOR CU CANCER

Metodele imagistice au o importanţă clinică majoră în evaluarea non-invazivă şi în urmărirea evoluţiei pacienţilor cu cancer. În prima linie se află tehnicile prin care se obţin, în esenţă, imagini anatomice : radiodiagnosticul clasic, tomografia computerizată (CT), imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM) şi ecografia permit vizualizarea morfologică a leziunilor şi localizarea situsurilor maligne. Dimpotrivă, medicina nucleară, îndeosebi prin scintigrafie, reprezintă o sursă de date funcţionale, caracteristice în plan biochimic şi metabolic proceselor maligne. Fuziunea imaginilor anatomice şi fiziologice a devenit un subiect de mare interes o dată cu un progres excepţional în medicina nucleară : obţinerea de imagini metabolice prin tomografie de emisie de pozitroni (PET) utilizând ca radiotrasor ^{18}F-FDG (18 fluoro-fluorodeoxiglucoza). În urmă cu un deceniu s-au obţinut primele imagini de fuziune CT-SPECT (single photon emission computed tomography). Organul în cazul căruia s-au încercat, uneori cu rezultate notabile, toată gama de fuziuni de imagini este creierul. Ca urmare, în prezent există tehnici pentru înregistrarea imaginilor cerebrale, inclusiv în 3D, prin PET, SPECT, IRM şi CT. Din punct de vedere practic, însă, ca şi datorită rezultatelor obţinute, domeniul de interes major pentru fuziunea imaginilor structurale şi funcţionale este oncologia. În numeroase lucrări publicate recent sunt prezentate rezultate obţinute prin fuziunea imaginilor prin FDG-PET cu cele prin CT. Un exemplu este edificator : stadiul de evoluţie a tumorii este identificat corect la 50% dintre pacienţi prin CT, la 64% prin PET şi la 73% prin imaginile fuzionate în cancerele pulmonare. De mare interes este fuziunea imunoscintigrafie-CT, dar mai sunt probleme în obţinerea unor anticorpi monoclonali care prin radiomarcare devin trasori imunoscintigrafici. În plan tehnic, inventarea sistemelor hibride, îndeosebi SPECT/CT rezolvă problema achiziţiei simulatane corecte de date, ca şi reconstrucţia şi procesarea imaginilor, prin utilizarea aceleiaşi staţii de lucru şi a unui soft comun. Este operaţională şi asocierea PET/CT. Când va fi posibilă la noi în ţară fuziunea de imagini anatomice şi fiziologice ? Răspunsul este clar : când medicina nucleară va fi susţinută să iasă din subdezvoltarea actuală (Israel O. et al., The fusion of anatomic and physiologic imaging in the management of patients with cancer, *Semin Nucl Med*, 2001, 3, 191-205).

V. Rusu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

SPINAL EPIDURAL ABSCESS

Egidia Miftode, V. Luca, D. Mihalache, D. Leca, E. Stefanidis, C. Anuţa, L. Sabadis
University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa" Iaşi
School of Medicine
Department of Infectious Diseases

SPINAL EPIDURAL ABSCESS (Abstract): In a retrospective study, 68 patients with Spinal Epidural Abscess (SEA) were reviewed. Of these, 66% had different predisposing factors such as staphylococcal skin infections, surgical procedures, rachicentesis, trauma, spondilodiscitis. Abscess had a lumbar region location in 53% of cases. Staphylococcus aureus was the most frequent etiological agent (81%). The overall rate of mortality in SEA patients was 13,2%.

Key words: SPINAL EPIDURAL ABSCESS, DEMOGRAPHIC FEATURES, ANNUAL INCIDENCE.

Epidural abscess is an uncommon infectious disease which may represent a serious systemic infection that requires aggressive treatment. It has been reported that early diagnosis and surgical treatment prevent neurologic deficit. When diagnosis and therapy are delayed, permanent paralysis and death are common.

Hematogenous spread with seeding of the epidural space is the suspected source of infection in most children and is thought to occur in many adults as well. Reported sources of infection are numerous and include: bacterial endocarditis, infected indwelling catheter, urinary tract infection, peritoneal and retroperitoneal infection, and others.

Direct extension of infection from vertebral osteomyelitis occurs in adults and rarely in children. The source of infection is not identified in many patients. The more clinically significant effects of the epidural abscess may be from involvement of the vascular supply to the spinal cord and subsequent infarction rather than direct compression (3).

Staphylococcus aureus is the most commonly reported pathogen though many other bacteria have been implicated including Staphylococci, E. coli, Pseudomonas and Mycobacterium tuberculosis.

Prognosis is related to the surgical delay and that it depends on the identification of the predisposing factors and the recognition o a clinical picture of spinal cord involvement associated on elevated ESR.

In many studies prognosis reportedly depends on degree and duration of the neurological symptoms before the treatment.

Unfortunately, mortality rates remains high in cases of spinal epidural abscess, ranging from 13-31% in recent series, and most who survive suffer neurologic residue (11).

Treatment consist in association of antibiotics to prompt surgical therapy. Several studies have suggested that non-operative treatment be employed for spinal epidural abscesses involving a considerable lenght of the vertebral column.

MATERIAL AND METHODS

We reviewed the medical records of 68 patients with Spinal Epidural Abscess (SEA) admitted in Infectious Diseases Service-Iaşi, from January 1978 to December 2001. Information included epidemiological data, predisposing factors, clinical manifestations, laboratory findings, antibiotic sensitivities, antimicrobial therapy, treatment duration and outcome.

TABLE I
Evolution context

Evolution context	Patients	%
Sepsis	33	48,5
EA alone	7	10,3
EA + other organ involvement	26	38,2
EA + meningitis	29	42,6
EA	6	8,8

Epidural Abscess was defined as the presence of the pus on epidural puncture asociated with clinical/ or necropsy evidence of epidural space infection.

The aim of the present study was to describe clinical and laboratory features and outcome of patients with SEA treated with antimicrobials drugs in our service.

RESULTS

Annual incidence was very important in the period 1983 - 1987 (21 cases - 30,8%) and 1988 - 1992 (20 cases - 29,4%)

Infection of the spinal epidural space has presented like a metastatic foci in sepsis in 33 cases (48,5%), being an isolated event in 6 cases (8,8%) and associated with purulent meningitis in 29 cases(42,6 %) (Table I).

TABLE II
Repartition on groups of age and gender

Demographic features	Cases	%
Age		
2-15 years	20	29
15 - 25 years	15	22
25 - 45 years	15	22
45 - 65 years	14	20,5
65 - 77 years	4	5,8
Gender distribution		
male	41	60,29
female	27	39,71

The predisposing factors have been determined in 45 cases (66%) being represented in more than half of patients by staphylococcal skin infections (28 cases) (41,2%), surgical procedures involving the spinal cord and /or rachicentesis in 9 cases (13,2%), spondilodiscitis in 4 cases (5,8%) and by spinal cord trauma in 2 cases (3%) (fig. 1).

The analysis of SEA patients revealed that the males was the most frequently involved(62%) with a sex ratio of 1,6.

Children aged between 2 and 15 years old represented the majority of the cases - 20 cases (29%), the other groups of age being represented in relatively equal percentages as it's shown in the table II.

Clinical features. Patients have been admitted with a delay after the onset of symptoms ranging from 5 to 23 days (mean duration 8 days) in cases diagnosed with sepsis , and from 2 to 18 days (mean duration 9 days) when SEA evolved alone or associated only with purulent meningitis.

The presenting signs and symptoms at the admission was characteristically represented in a decreasing order by: fever (91%), back pain (70,5%), signs of meningeal irritation (67,6%), nerves root pain and radiculopathy (which represented the passage through the second stage of the di-

TABLE III
Signs and symptoms of S.E.A

Signs and symptoms	Cases	%
Fever	62	91
Back pain	48	70,5
Meningeal irritation	46	67,6
Radicular symptoms	34	50
Paraparesis	15	22
Paraplegia	13	19
Tetraplegia	1	1,5
Sphincter dysfunction	21	20,8
Local inflammatory signs	14	20,5

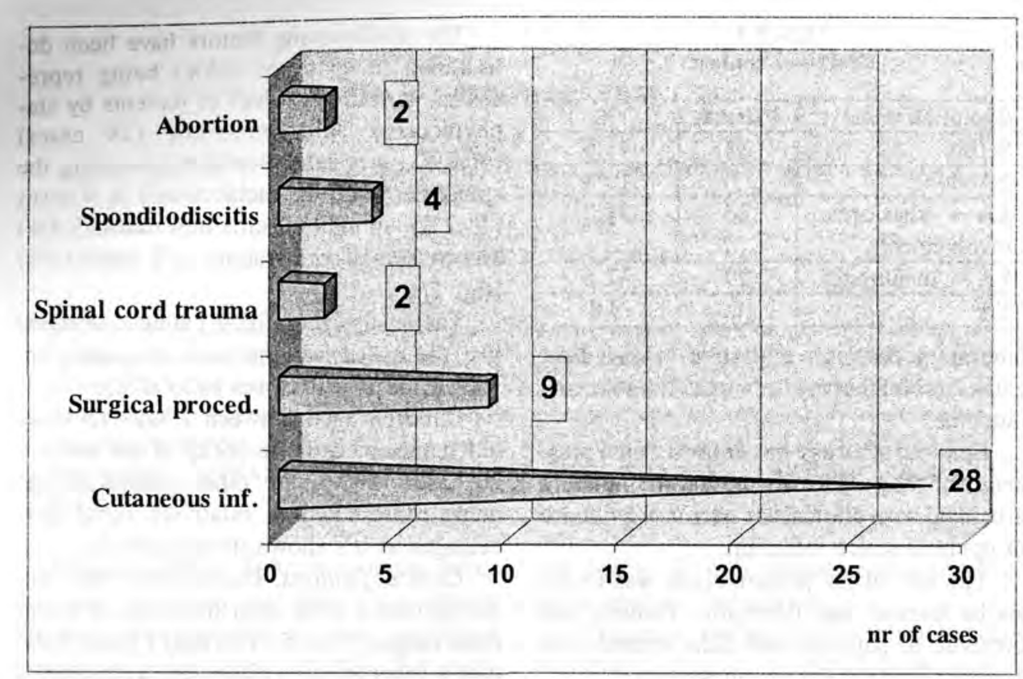


Fig. 1. Predisposing factors

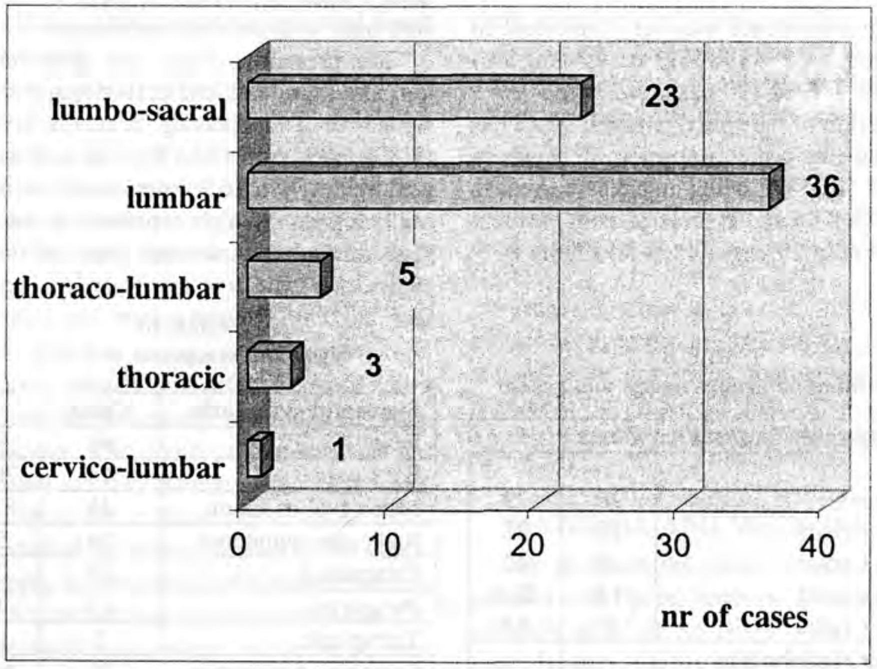


Fig. 2. The location of S.E.A.

sease)(50%), neurologic signs and symptoms such as paresis and sensory deficits (22%), paralysis (20,5%), and sphincter dysfunction (30,8%)-features which describe the third stage of EA. Focal tenderness to percussion was revealed in 20,5% of cases (table III).

The intensity and duration of fever were more important in patients with sepsis or in complicated cases.

In all the cases SEA occurred posterior to the spinal cord, so the diagnosis was done precisely performing a spinal tap, without passing through the abscess to reach the subarachnoid space. The diagnosis was confirmed with a X-ray film of the column, method which is not very sensitive for determining the extension of the abscesses.

The extension of the SEA was determined by clinical exams and by multiples punctures of the EA.

The most common involved region was the lumbar region (53%), followed by the lumbo-sacral one (33%). One patient presented a very extended abscess with a cervico-lumbar location which evolved in a sepsis context (fig. 2).

BACTERIOLOGICAL FINDINGS

In 59 cases (87%) the etiology was microbiologically documented, being represented by *Staphylococcus* alone in 80% of cases (52cases) and by a polymicrobial association including *S. aureus* and other germes such as *Bacteroides, Echerichia Coli, Pseudomonas, alfa- hemoliticum Streptococcus* and *Mycobacterium tuberculosis* in 9% of cases (6cases).

Among the 89 strains isolated from different sites, 58,8% grew in the pus of SEA (40 cases), 45,5% have been cultured from CSF (31 cases), and 26,5% grew from blood culture (18 cases) (table IV.)

The gram stain of the epidural pus revealed, in most of patients, normal or distroyed polynucleares, and was positive for gram positive and gram negative germs in 60% of cases.

Five patients (9%) were presumed to have a Staphylococcal etiology since they have a prior diagnosis of skin staphylococcal infection;

Four cases (6%) of methicillin-resistant *S. aureus* was found.

The vertebral column radiographs were not very sensitive to determine the extension of the abscesses, but offered important informations on bone involvement, or spondilodiscitis.

The CSF analysis revealed the presence of meningitis in 38 cases (51%), the value of pleocytosis in sepsis with meningitis ranging from 35 to 1100 /mm^3 (average 350/mm^3),

TABLE IV
Microbiology in patients with SEA

Germ	BC	Pus	CSF
Staphylococcus aureus	15	37	29
Staph.+E.coli/Ps.aer./ alpha hem *Str.*	1	1	1
Staph +Bacteroides	1	1	-
E.coli	1	-	1
Staphilococcus + BK	-	1	-
Total of cases	18	40	31
%	26,5	58,8	45,5

BC=blood cultures; CSF=cerebrospinal fluid and in patients without sepsis from 105 to 750/mm^3 (mean level 85 /mm^3) (table V).

TREATMENT

Many authors recommand for the treatment of SEA antibiotherapy associated to prompt surgical therapy, consisting in laminectomies when EA evolve with severe spinal cord compression.

In the Clinic of Infectious Diseases of Iaşi non-surgical treatment of EA consisted in : evacuation of the pus by 5-10 spinal taps followed by washing of the sac, local administration of an aminoglycoside, systemic antibiotic therapy.

The therapy was started with intravenous antistaphylococcal antibiotics, in order to cover the most frequent etiological agent, oxacillin, third generation cephalosporins, aminoglycosides, fluoroquinolones, lincomycin, rifampicin, vancomycin.

The treatment duration ranged from 26 to 32 days (mean duration 31 days). Af these 68 patients 64 were treated conservatively and in 4 patients laminectomy was performed.

At the end of the therapy, complete recovery was registered in 47 cases (69%), 12 patients remained with sequels (17,6%).

Among the 68 patients, 9 died (13,2%) (table VI).

Analysis of death revealed that two were children, 9 and 14 years old, 4 patients were aged between 18 and 35 years and another 3 patients with age ranged from 53 to 61 years.

All but 2 were males. Seven from 9 patients were admitted after 7 days of evolution, with signs and symptoms of neurologic involvment. *Staphylococcus aureus* has been isolated in 8 cases : from blood culture (5 patients), CSF (4 patients) and epidural pus (4 patients).

All patients received within the first day after the admission – antimicrobials against *Staphylococcus aureus*.

DISCUSSION

Epidural abscess is an uncommon infectious disease which may represent a serious systemic infection that requires aggressive treatment. It has been reported that early diagnosis and surgical treatment prevent neurologic deficit. When diagnosis and therapy are delayed, permanent paralysis and death are common.

TABLE V

CSF findings and evolution

	EA + sepsis	EA +/- Meningitis
Mean duration onset – admission (days)	8 (4 - 230)	9 (2 - 19)
Mean level of pleocytosis (/mm3)	350 (35 - 1100)	85 (105 - 750)
Mean level of PN in CSF (%)	79 (45 - 98)	73 (63 - 92)
Mean duration of fever (days)	10 (7 - 22)	7 (4 - 18)
Mean duration of therapy	30 (26 - 67)	32 (23 - 82)

TABLE VI

Outcome

	EA with sepsis	EA +/- meningitis	Total	%
Complete recovery	19	28	47	69
Recovery with sequel	5	7	12	17,6
Death	9	-	9	13,2
Total	31	34	68	100

The source of epidural abscess infection can be broken into two groups - contiguous infection (vertebral osteomyelitis, local abscesses, decubitus ulcers, persistent dermal sinus tracts, and direct inoculation via trauma, surgery, or procedures involving catheters or needles) and metastatic foci (hematogenous or lymphatic spread from a distant source, for example endocarditis). In up to 40% of cases no source is identified (3)

The neurologic damage due to a spinal epidural abscess is often well out of proportion to the size, with multiple hypotheses offered in explanation : vascular obstruction resulting in edema, ischemia, and infarction ; focal vasculitis ; bacterial exotoxin production.

Epidural abscess, meningitis, dural puncture with persistent CSF leak, and arachnoiditis have been reported in the literature as complications of epidural and subarachnoid steroid injections. Although opinions differ with regard to the cos-benefit analysis of epidural injections, caution is recommended when used in patient with diabetes mellitus as well as those who are immunosuppressed. Epidural abscess following catheterization is a rare complication (8). When it occurs it usually affects cancer patients with poor or suppressed immune response or in patients with sepsis (10).

Makiuchi and all (9) reported a case where stellate ganglion blocks were considered to be involved in the etiology of a cervical epidural abscess. The patient was treated with antibiotics and by surgical decompression ; postoperative MR images confirmed satisfactory decompression of the spinal cord and motor power was gradually recovered after surgery.

In a series of 35 patients with SEA, Danner revealed that back pain and radicular pain were common at presentation, but only a minority had fever, back tenderness, weakness, or leukocytosis. Cerebrospinal fluid was typically abnormal but culture negative, whereas blood and epidural abscess culture were frequently positive (3).

By far, the most common infecting agent is *Staphylococcus aureus*, which accounts for at least half of all cases, and significantly more in some series : in our group of patients Staphylococcus account 89% of cases, other aerobes and anaerobes gram-negative bacilli being involved in 9% of cases. Drug addiction, the most common cause in young adults, was associated with gram-negative infections (6).

Many studies reported that the men are most frequently touched : among 29 patients with SEA DelCurling found 19 men and 10 women aged between 13-79 years (4) the abscesses being located mainly in the lumbar (21/29) ; Evangelista reported 7 males and 3 females, and abscesses were located mainly in the dorsal region (5). The pre-treatment average time was, in this last study, 16.3 days, longer than in our study. Like in other studies, in the analyzed group the most important predisposing factors were infections of the skin, but other disorders know to be related with compromise of the immunological system could not be diagnosed.

Numaguchi et al evaluated 25 patients with SEA with gadolinium-enhanced MR imaging ; in 20 patients diskitis was the primary infectious foci. The two most common MR appearence were (a) homogenous or heterogenous enhancement of the solid portion of the SEA and (b) thin or thick enhancement around the liquefied collections of pus. Dural enhancement was frequently seen in patients with lengthy vertebral involvement of SEA. Careful correlation of MR imaging findings with clinical findings and laboratory data (such as ESR or CRP) is important in predicting prognosis (2, 11).

This study revealed only in 15% of cases a meningeal involvement, even many authors emphisized that "every epidural abscess has his meningitis" ; however, other specialists limited the invasion of the subarachnoid space to 12-25% of cases (7).

In approximately a half of cases, EA evolved in the context of sepsis, thus being certified in this way a hematogenous spread - which are mentioned in the literature with a frequency of 85% (1).

Five percent of patients presented respiratory complications and 5 patients had a fulminant evolution of sepsis, followed by death.

In the literature, the location of SEA was very different, accounted 10 to 25 percent for the cervical level, 50 - 80% for the thoracic region, and 17-38% lumbar, contrary to 1,5%, 9%, and respectively 54% found in this study (4). *Staphylococcus aureus* was found to be sensitive to methicilline in 94%, the other 6% being resistant strains, the patients were treated with vancomycine.

The rate of mortality, 13.2 %, greater than in other studies, could be explained by the severe evolution of overwhelming sepsis in these cases, status that not allowed performing laminectomy.

CONCLUSIONS

The diagnosis of SEA is often delayed. Purulent meningitis and the presence of meningeal signs of irritation were factors that contributed to a more rapid diagnosis of SEA than in the cases without meningitis. Clinical signs and symptoms that may be of help in confirming the diagnosis are new or aggravated back pain in combination with recent or current infection, which is the most common risk factor. Severe evolution of overwhelming sepsis with multi-organ dysfunction was followed by a high mortality rate.

REFERENCES

1. Chow G.H., Gebhard J.S., Brown C.W., Multifocal metachronous epidural abscesses of the spine. A case report, *Spine*, 1996, 21 (9), 1094-1097.
2. Claudel J.P., Biron F., Boibieux A., Bossard D., Allimand C, Peyramond D., Diagnosis of acute infectious epidural inflammation. Role of magnetic resonance, *Presse medicale*, 1993, 22 (9), 425-428.
3. Danner R.L., Hartman B.J., Update on spinal epidural abscess: 35 cases and review of the literature, *Rev Infect Dis*, 1987, 9 (2), 265-274.
4. DelCurling O.Jr., Gower D.J., McWhorter J.M., Changing concepts in spinal epidural abscess : a report of 29 cases, *Neurosurg*, 1990, 27 (2), 185-92.
5. Evangelista T., Pimentel J., Antunes J.L., Spinal epidural empyemas, *Acta Med Port*, 1995, 8 (11), 643-647.
6. Kaufman D.M., Kaplan J.G., Litman N., Infectious agents in spinal epidural abscesses, *Neurol*, 1980, 30 (8), 844-850.
7. Kaufman D.M., Litman N., Miller M.H., Sinusitis: induced empyema, *Neurol*, 1983, 33 (4), 123-128.
8. Linnemann M.U., Bulow H.H., Infections after insertion of epidural catheters, *Uges Laeger*, 1993, 155 (30), 2350-2352.
9. Makiuchi T., Kondo T., Yamakawa K., Shinoura N., Yatsushiro K., Ichi S., Yoshioka M., Stellate ganglion blocks as the suspected route of infection in a case of cervical epidural abscess, *Neurol Surg*, 1993, 21 (9), 805-808.
10. Martinez-Calderon F., Murillo H., Cobos R. Carrasco M.S., Epidural abscess after a cervical catheter, *Rev Esp Anest & Reanim*, 1994, 41 (3), 179-181.
11. Numaguchi Y., Rigamonti P., Rothman M.I., Sato S., Mihara F., Obrador G.T., Levenson D.J., Spinal epidural abscess in hemodialysis patients : report of three cases and review of the literature, *Am J Kidney Dis*, 1996, 27 (1), 75-83.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

EVALUAREA NIVELULUI ZGOMOTULUI ÎN CABINETUL STOMATOLOGIC

Cătălina Morăraşu[1],V. Burlui[1], Corina Bortă[1], Laura Ignat[1], B. Bortă[2], G. Morăraşu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
1 Clinica de Gnatoprotetică
2 Liceul Mihai Eminescu Iaşi

THE EVALUATION OF THE SOUND LEVEL IN THE DENTAL PRACTICE (Abstract): Noise pollution is one of the most important problems of the contemporary world. Dentistry is one of the most affected areas because the activity in a dental practice involves the use of different devices that generate noise. The purpose of our study is to evaluate the sound level in a dental practice with 4 dental units using a complex system, which comprises: a Sound Blaster Live 5.1, a Dual microphone, a PC and special software for the acquisition and data analysis. The sound level detected by us is similar with the data from the international literature with some particular aspects and suggests that the dental practice is a noise polluted environment although most of the sound levels are beneath the damaging noise level for the human ear (85 dB). **Key words:** SOUND LEVEL, DENTAL OFFICE, DENTAL ACTIVITY, HANDPIECES.

Poluarea sonoră este una dintre marile probleme ale lumii contemporane , fapt care a determinat implicarea specialiştilor din diverse domenii în studierea şi consecutiv descoperirea unor soluţii pentru atenuarea ei.

Aceste preocupări există şi în cadrul medicinii stomatologice cunoscut fiind faptul că desfăşurarea activităţii în acest domeniu presupune utilizarea unui mare număr de aparate generatoare de zgomot.

În ciuda progreselor tehnologice care au avut în vedere şi ameliorarea calităţii acustice a aparatelor dinamice stomatologice în funcţionare, se constată o creştere accentuată a nivelului de zgomot în mediul de lucru al medicului stomatolog.

În literatura de specialitate sunt citate o serie de experimente care au evidenţiat faptul că zgomotul produs de unele aparate precum turbina, aspiratorul de salivă sau cel de secreţie, detartrorul ultrasonic precum şi muzica la un volum excesiv sau în flux continuu sunt principalele cauze ale afectării analizatorului auditiv.

Experimentele prezentate în cadrul acestei lucrări au avut ca scop evaluarea nivelului zgomotului generat în timpul desfăşurării activităţii stomatologice într-un cabinet cu mai multe posturi de lucru, deci în condiţii particulare.

MATERIAL ŞI METODĂ

Măsurarea nivelului zgomotului a fost efectuată într-un cabinet stomatologic cu 4 unituri dentare tip KaVo din cadrul Clinicii de Gnatoprotetică a Facultăţii de Medicină Stomatologică - UMF "Gr. T. Popa" Iaşi . Am selectat pentru măsurătorile noastre locuri de muncă reprezentative pentru specificul problematicii luate în calcul şi am utilizat în acest scop aparatură modernă şi metode standardizate de înregistrare, prelucrare şi interpretare a rezultatelor.

Pentru achiziţia zgomotului s-a folosit o placă de sunet digitală Sound Blaster Live

5.1. , conectată la un microfon digital Dual. Microfonul Dual a fost plasat la 3 cm de segmentul extern al analizatorului auditiv (pavilionul urechii medicului stomatolog) pentru a capta zgomotul la intensitatea la care acesta impactează analizatorul auditiv al subiectului. Considerăm că acest nivel al zgomotului poate fi recepţionat şi de asistenta medicală la nivelul urechii opuse datorită poziţiei de lucru specifice, aproximativ în diagonală cu medicul stomatolog.

Înregistrarea şi prelucrarea zgomotului s-a realizat cu ajutorul unui computer cu procesor Athlon 1 GHz, 512 MB RAM, HDD VATA 100, 30GB şi a unui software Sound Forge (Sonic Foundy).

Analiza spectrelor de frecvenţă şi nivelul zgomotului au fost interpretate după o prealabilă substracţie digitală a zgomotului de fond şi a celui furnizat de aparatura de înregistrare.

Au fost testate următoarele instrumente dinamice: piese de mână la turaţie mare (turbina), piese de mână la turaţie joasă (piesa contraunghi), aspiratorul de salivă, aparatul de detartraj ultrasonic, zgomotele de fond din cabinet şi zgomotele specifice activităţii zilnice.

Zgomotul emis de aceste instrumente dinamice a fost analizat în situaţia funcţionării lor în gol şi apoi în situaţia funcţionării lor în sarcină (în ţesut dur pentru turbină şi piesa contraunghi, în timpul aspiraţiei pentru aspiratoare, în timpul efectuării detartrajului pentru aparatul de detartraj ultrasonic).

Înainte de înregistrare s-a etalonat nivelul de intrare a semnalului la nivelul plăcii de achiziţie, stabilindu-se un nivel standard pentru 0 dB.

Înregistrarea a fost monofonică. O dată cu prima înregistrare s-a stabilit o amprentă de zgomot de fond determinat de aparatura de achiziţie, amprentă care, ulterior, a fost folosită în procedeul de substracţie digitală.

După înregistrarea directă a unor eşantioane de câte 10 secunde şi substracţia digitală cu ajutorul unei amprente unice pentru toate înregistrările, s-a trecut la selecţia unor intervale mai mici, între 1 - 3 secunde care au fost ulterior investigate specific.

Amprenta zgomotului de fond prezintă următoarele caracteristici: intensitate de 35dB la 200 - 1000 MHz, care scade ulterior constant cu creşterea frecvenţelor, tinzând la zero pentru frecvenţe peste 4000 MHz.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Zgomotul poate masca prezenţa sunetelor dorite sau nedorite, poate interfera convorbirile şi comunicarea interpersonală, poate induce sindrom dureros sau determina traume, diminuarea, pierderea temporară a auzului.

Software-ul Sound Forge permite reprezentarea amplitudinii undelor sonore în funcţie de timp. Analizatorul de spectru permite examinarea domeniilor de frecvenţă. **Datele afişate** (fie ca spectru grafic sau sonogramă) arată amplitudinea şi frecvenţa undelor sinusoidale. Vizualizarea componentelor unui sunet pe frecvenţe, prezentând amplitudinile corespunzătoare facilitează determinarea frecvenţei fundamentale şi a supratonurilor prezente într-o înregistrare.

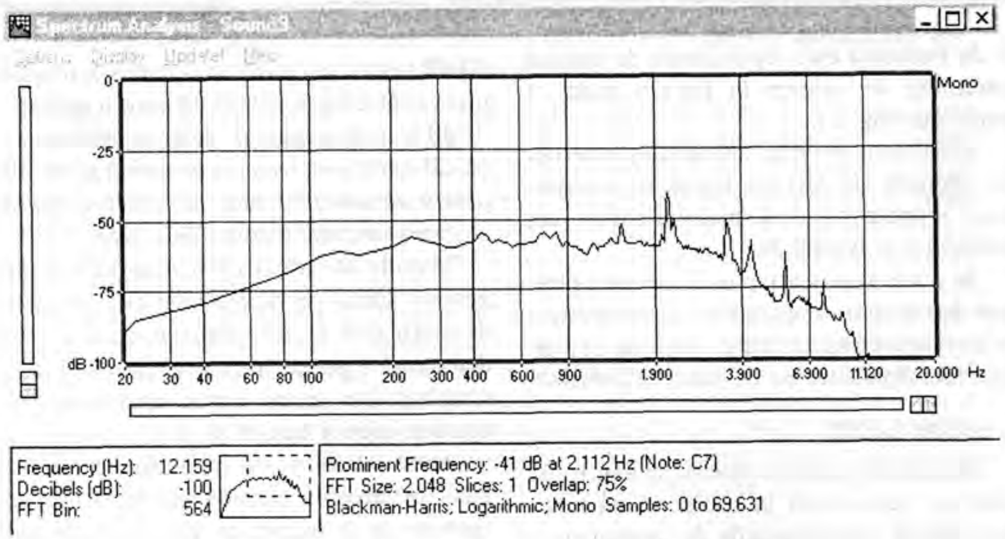
TABELUL I
Instrumentarul dinamic luat în studiu

Instrument testat	Firma producătoare	RPM
Turbina	KaVo	300000
Piesa contraunghi	KaVo	25000
Aspirator salivă	KaVo	
Aparat detartraj	Bellini	
Zgomot de fond cabinet		
Zgomot produs de instrumentarul static		

Există două moduri de a afişa datele: spectru grafic şi sonogramă.

În cazul **spectrului grafic**, axa orizontală reprezintă frecvenţa în Hz, iar axa verticală reprezintă amplitudinea în dB. Este posibilă şi vizualizarea unor spectre multiple corespunzătoare unor puncte de reper diferite în timp din eşantion, graficul devenind în acest caz tridimensional (fig. 1).

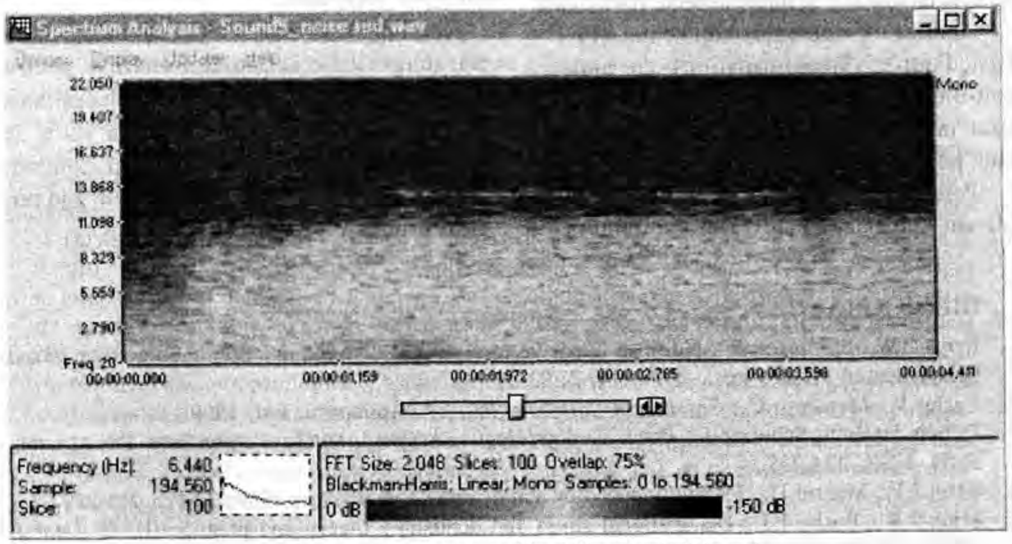
Sonograma este o altă metodă de a afişa variaţiile datelor din spectru în funcţie de timp. În acest tip de grafic axa orizontală reprezintă timpul, iar axa verticală reprezintă frecvenţa. Amplitudinea fiecărei componen-



Frequency (Hz): 12.159
Decibels (dB): -100
FFT Bin: 564

Prominent Frequency: -41 dB at 2.112 Hz (Note: C7)
FFT Size: 2.048 Slices: 1 Overlap: 75%
Blackman-Harris; Logarithmic; Mono Samples: 0 to 69.631

Fig. 1 Spectru grafic al turbinei funcţionând în sarcină



Frequency (Hz): 6.440
Sample: 194.560
Slice: 100

FFT Size: 2.048 Slices: 100 Overlap: 75%
Blackman-Harris; Linear; Mono Samples: 0 to 194.560
0 dB -150 dB

Fig. 2 Sonograma turbinei funcţionând în gol

TABELUL II
Nivele de zgomot înregistrate în cabinetul stomatologic

Zgomot de fond (dB)		Zgomot generat de instrumentarul static (dB)		Zgomot generat de turbină (dB)		Zgomot generat de micromotor (dB)		Zgomot generat de aspirator (dB)		Zgomot generat de detartror (dB)	
Studiu	Lit.	Studiu	Lit.	Studiu	Lit.	Studiu	Lit.	Studiu	Lit.	Studiu	Lit.
35	-	30-58	-	62-75 max 95	75	60-80	75	55	75	94	88

te de frecvenţă este reprezentată de diferite intensităţi de culoare în fiecare punct al graficului (fig. 2).

Rezultatele privind intensitatea diferitelor zgomote (în dB) din cabinetul stomatologic obţinute în cadrul studiului nostru sunt sintetizate în tabelul II.

Se poate remarca faptul că valorile obţinute de noi sunt comparabile cu cele obţinute în literatura de specialitate, realizate în condiţii asemănătoare dar cu aparatură clasică.

CONCLUZII

Rezultatele studiului nostru au confirmat prezenţa zgomotului în cabinetul stomatologic având caracteristicile de intensitate şi frecvenţă asemănătoare datelor din literatura de specialitate dar şi unele aspecte particulare.

Analiza în domeniul frecvenţei (FFT - Fast Fourier Transformation) cu ajutorul soft-ului prezentat este relativ uşor de analizat iar interpretarea rezultatelor se poate face pe loc.

Pentru media standard a maximului audibil am constatat un nivel al zgomotului de 80 dB pentru micromotor la care s-a adaptat piesa contraunghi, 62-95 dB pentru turbină, 94 dB pentru aparatul de detartraj ultrasonic, 55 dB pentru aspiratorul de salivă şi 58 dB pentru zgomotul produs de manipularea şi alegerea instrumentarului de consultaţie.

Studiile au arătat că nivelul maxim de zgomot admis pe durata unei zile normale de lucru este 85 dB. Plecând de la aceste determinări putem afirma că medicul stomatolog este totuşi expus unui nivel de zgomot inferior limitei de risc.

Acest studiu poate reprezenta un argument în favoarea considerării factorilor de zgomot ca şi factori de risc în cabinetul stomatologic, atât pentru medic cât şi pentru asistenta medicală.

Studiul sugerează obligativitatea unui control periodic al acuităţii auditive pentru medicul stomatolog precum şi necesitatea imperioasă de a menţine în bună stare de funcţionare aparatura din cabinetul stomatologic pentru a diminua astfel nivelul zgomotului produs.

BIBLIOGRAFIE

1. Berg. P.W., Stuttmann R., Noise in intensive care units. Noise reduction by modification of gas humidification, *Anaestesist*, 1997, 14, 2, 93-99.
2. Burlui V., Morăraşu C., *Ergonomia stomatologică*, Ed. Apollonia, Iaşi, 1999.
3. Dubois-Poulsen, Scherrer J., *Precis de physiologie du travail, notion d'ergonomie*, Ed. Masson, Paris, 1998, 224-228.
4. Kahn J.F., Monod H., Fatigue induced by static work, *Ergonomics*, 1989, 32 (7), 215-219.
5. Main J.R., Burke F.J., Occupational stress and dentistry: theory and practice (I), *Br Dent J*, 1995, 178 (6), 214-217.

6. Mooner R.R., A strategy for the profession and trade to deal with the changing dental environment, *J Am Col Dent*, 1998, 65 (1), 24-26.
7. Oborne D.J., *Ergonomics at Work*, 3rd ed., Ed. Churchill Livingstone, London, 1996, 301-324.
8. Park R.R., Effect of sound on dentist, *Dent Clin N Am*,1988, 22 (3),70-87.
9. Rosler G., Progression of hearing loss caused by occupational noise, *Scand Audiol*, 1994, 23 (1), 13-37.
10. Setcos S.C., Mahyuddin A., Noise levels encountered in dental clinical and laboratory practice, *Int J Prosthodont*, 1998, 11 (2), 150-157.
11. Wilks C., Occupational stress in dentistry, *Br Dent J*, 1995, 199 (1), 9-11.

NOUTĂŢI

Rolul testărilor pentru Helicobacter pylori la pacienţii cu suspiciune anamnestică de boală ulceroasă

Studiul, desfăşurat la nivel de asistenţă medicală primară, a fost centrat pe dezvoltarea unui scor diagnostic pentru evaluarea prezenţei bolii ulceroase la pacienţii dispeptici. S-a dorit evaluarea testărilor pentru H. pylori şi măsura în care aceste testări aduc un beneficiu mai mare decât simpla anamneză. Au fost elecţionaţi 565 de pacienţi din zona Utrecht într-un studiu transversal, fiind chestionaţi cu privire la prezenţa simptomatologiei caracteristică bolii ulceroase, cu istoric de cel puţin 2 săptămâni. Analiza logistică multivariantă evidenţiază ca determinanţi independenţi şi cu semnificaţie statistică următorii parametri anamnestici : istoric de ulcer, durerea epigastrică sau senzaţia de "gol în stomac" şi fumatul. Testarea pentru H. pylori nu s-a dovedit a aduce un beneficiu sumplimentar atunci când rezultatele au fost raportate la întregul lot evaluat, în schimb la subgrupul cu anamneză sugestivă de boală ulceroasă devine un important mijloc de evaluare ce creşte valoarea predictivă a scorului diagnostic de la 16% la 26% şi orientează tratamentul de eradicare (Weijnen C.F., Numans M.E., de Wit N.J. et al., Testing for Helicobacter pylori in dyspeptic patients suspected of peptic ulcer disease in primary care : cross sectional study, *BMJ*, 2001, 323 (7304), 71-75).

G. Dimofte

RISCUL DE NEOPLASM PANCREATIC DUPĂ COLECISTECTOMIE

Neoplasmul pancreatic are o evoluţie accelerată spre deces şi, din această cauză, au fost studii care au încercat probarea unor factori de risc pe cohorte mari de pacienţi : diabetul, fumatul, pancreatita cronică, antecedentele heredo-colaterale pozitive. Despre colecistectomie se evidenţiase că produce creşterea valorilor serice ale colecistokininei, iar unele studii efectuate la animale îi confereau acesteia un rol promotor în procesul carcinogenezei pancreatice. Pentru a aprecia cât mai fidel riscul neoplasmului pancreatic consecutiv pancreatectomiei, un grup de cercetători suedezi au desfăşurat un studiu de amploare pe o cohortă de 268.312 pacienţi (87.263 bărbaţi şi 181.049 femei) care au fost urmăriţi în perioada 1965-1997 şi fuseseră colecistectomizaţi pentru colelitiază. Analiza statistică a apreciat riscul relativ pe baza studiului ratei incidenţei şi intervalului de confidenţă. La pacienţii cu comorbidităţi dovedite în a induce un risc crescut de apariţie a neoplasmului pancreatic (obezitate, diabet zaharat, pancreatită cronică) s-a realizat o stratificare a riscului pe baza precedenţei temporale şi excluderea cazurilor fără argumente etiologice şi anatomopatologice. Calcularea riscului a arătat un exces de numai 6% la pacienţii care fuseseră supuşi unei colecistectomii pentru colelitiază, în intervalul de urmărire postoperatorie de 2-32 ani, ceea ce nu susţine ipoteza implicării colecistectomiei în carcinogeneza pancreatică (Ye W., Lagergren J., Nyren O., Ekbom A., Risk of pancreatic cancer after cholecystectomy : a cohort study in Sweden, *Gut*, 2001, 49, 678-681)

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

MORPHOLOGICAL FEATURES IN THE EMBRIOLOGICAL DEVELOPMENT OF THE ANTERIOR ARCH OF THE MANDIBLE

Irina-Draga Căruntu[1], Cătălina Morăraşu[2], V. Burlui[2], I. Ciobanu[2]
University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa" Iaşi
School of Stomatologic Medicine
1 Department of Histology
2 Clinic of Prosthodontics

MORPHOLOGICAL FEATURES IN THE EMBRIOLOGICAL DEVELOPMENT OF THE ANTERIOR ARCH OF THE MANDIBLE (Abstract) : **Objectives** : Our study is focused on the typical morphological features of the development of the mandible. There were investigated both specific elements for the ossification process as well as aspects of the developing tooth germs. **Methods** : We performed transmission electron microscopy analyses on sections obtained from 15 human embryos aged between 6 and 20 weeks. The sections were acquired from specific areas of the anterior arch of the mandible, corresponding to the sites of development of the tooth germs, namely the incisors and the canines. **Results** : There were observed some characteristic elements for the intramembranous ossification process (mesenchymal cells, collagen fibers, osteoblasts, bony spicules), and for the different stages of odontogenesis (bud, cap). **Conclusions** : The results confirm the important role of this territory and highlight the primary elements of the intramembranous ossification and of the odontogenesis, as essential steps in the development of the head and the face. **Key words** : MANDIBLE, INTRAMEMBRANOUS OSSIFICATION, ODONTOGENESIS.

The development of the mandible occurs in the sixth week of prenatal development. It originates in the mandibular process of the first branchial arch and it entails an intramembranous ossification process (3, 7, 9). At seven weeks of prenatal development, the first bony tissue area in the future mandible is formed and at ten weeks its structure is completed.

Although the Meckel's cartilage has an important positional relationship with the developing mandible, it is not involved in the bone-forming procedure. The same relationship may be designated for the alveolar nerve, a branch of the mandibular nerve (the nerve of the first arch).

The development of the mandible implies the elaboration of bony grooves that will subsequently become channels (with a postero-anterior direction) (10). These tubes will encompass the incisor nerve (anteriorly) and the inferior alveolar nerve (posteriorly). Simultaneously, a suplimentary groove will rise. This furrow is partitioned in order to comprise the tooth germs and it will be totally closed by the growth process over them, thus becoming a channel.

Hence, there is in the mandible a neural compartment, in close association with a nerve, and an alveolar compartment, in close association with the developing tooth germs (8).

MATERIAL AND METHOD

We investigated 15 human embryos (retrieved following spontaneous abortion), aged between 6 and 20 weeks. The 15 embryos were ranked, according to their age, into 2 groups : group 1 - 7 embryos aged 6 to 10 weeks and group 2 - 8 embryos aged 10 to 20 weeks.

There were acquired sequential sections from several territories of the mandibular processes, corresponding to the development areas of the incisors and canines.

The fragments were routinely processed, and a transmission electron microscopy analysis was performed. The procedure used the following steps :

- fixation in 2% glutaraldehyde solution in 0.1 M phosphate buffer - 1 hour at 4^{0}C ;
- multiple rinsing at 4^{0}C in 0.1 M phosphate buffer ;
- postfixation with osmium tetraoxide in phosphate buffer - 1 hour at 4^{0}C ;
- dehydration with ethyl alcohol and propyleneoxide ;
- inclusion of the dehydrated sections in 812 epon ;
- the ultramicrotome sectioning of the tissue blocks ;
- the mounting of the ultrathin sections on the grids ;
- staining with uranyl acetate and lead citrate.

RESULTS

The electron microscopy allowed the recognition of some peculiar elements for the intramembranous ossification process, in a successive temporal manner. Some typical aspects of the cells of the tooth germs, in various stages of odontogenesis, were also identified.

In the first group - 6-10 weeks embryos - the analysis was centered on events prior and during the intramembraneous ossification process. Thus, the electron microscopy images revealed :

- the extremely rich vascular supply of the mesenchymal tissue (especially on the lateral aspect of the Meckel's cartilage, in the point were the inferior alveolar nerve diverges into the incisor and mental branches) and elongated undifferentiated mesenchymal cells which migrate, proliferate and condense ;
- an agglomeration of mesenchymal cells in the process of modulation, generating collagen fibers ;
- the deposition of the collagen fibers in a densified pattern, forming the "membrane" typical for the initiation of the intramembranous ossification (fig. 1) ;
- osteoblasts in the process of producing the organic bone matrix (consisting of collagen fibers and proteoglycans) (fig. 2) ;
- osteoblasts carrying small, membrane-bounded matrix vesicles for the mineralization of the osteoid ;
- undifferentiated osteoprogenitor cells, a source for the future osteoblasts (fig. 2).

There were identified multiple primary centers of ossification and a distinguishing feature of these centers - the bony spicules.

For the same group, the analysis of the alveolar compartment revealed typical components of the beginning of the tooth development process (of the deciduous dentition) i.e. for the bud and cap stage :

- · ectomesechymal and mesenchymal cells in the dental papilla ;
- · columnar, stellate and squamous epithelial cells in the dental organ.

For the second group - 10-20 weeks embryos - the analysis focused on the specific

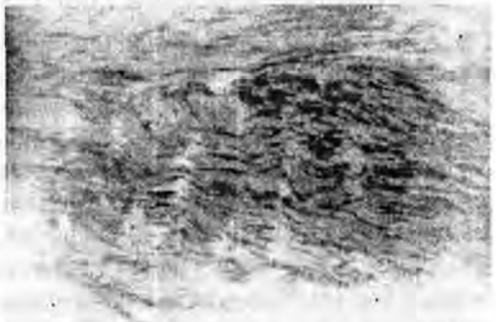


Fig.1. Beginning of the intramembranous ossification : collagen fibers

characteristics of the cells in the bell stage of the tooth germs (of the deciduous dentition).

There were observed maturation elements of the dental papilla, in the process of becoming the dental pulp :

- mesenchymal and ectomesenchymal cells (fig. 3) ;
- inactive fibroblasts ;
- active fibroblasts, in the process of collagen synthesis (fig.3) ;
- unmyelinated fibers (fig.3) ;
- capillaries with well defined basal membranes and attached pericytes.

There were also noticed elements of intense activity in the odontoblasts, directly involved in the process of dentinogenesis :

- secretory odontoblasts, with an apical pole organizing the odontoblastic process, around which the predentin is deposed forming the dentinal tubule (fig. 4) ;
- secretory odontoblasts with numerous mitochondria and rough endoplasmic reticulum cisterns.

There must be stressed the fact that the 8 embryos 18 and 20 weeks old presented elements consistent with the beginning of the amelogenesis :

- presecretory ameloblasts ;
- secretory ameloblasts, with an apical pole where enamel rods are created around Tomes' process (fig. 5).

DISCUSSIONS AND CONCLUSIONS

In the prenatal development, the ossification process of the anterior arch of the mandible follows the general pattern of intramembranous ossification (1, 2, 11, 12). We noticed the fact that the collagen fibers in the matrix of the bony spicules have initially a crossing direction, in all the planes. They build coarse, rough, randomly oriented woven fibers (6). This type of bone is highly cellular but it has a lesser degree of mineralization with respect to mature bone. Some of the osteoprogenitor cells position themselves on the surface of the bony spicules, become osteoblasts and lay new matrix over the early one, thus accomplishing an apositional growth (3, 12).

The immature bone is initially arranged in the form of radial spicules. It grows through the fusion of the spicules into thin bony plates or trabeculae. Between the trabeculae, there are areolar spaces filled with islands of hemopoietic cells.

The early plates of the intramembranous bone are built in an unstable manner because of the random alignment of the fibers, the low degree of mineralization and due to the extremely loose mesenchymal tissue territories that remain inside the plates.

This immature bone, typical for the embryo and the fetus is also known as fibrilar, fibrous, reticular, woven or nonlamelar bone (6, 12). It will have a high turnover, especially during the late fetal development and the first years of life, until the accomplishing of the mature bone. Thus, there is a continuous conversion of the fibrilar bone into lamelar bone.

With regards to the odontogenesis, we must emphasize the role of the interactions between the epithelium and the mesenchyme in this process (4). Recent information that brought light over the tooth development introduced the term of modelation (10). This is a spatial and temporal event and it involves the understanding of the concepts of induction, competence and differentiation. Although every tooth is an individual anatomical entity, the development process is essentially the same for all the teeth, in the decidual and the definitive dentition. The phases of the maturation succeed each other in dynamics and, in some moments, they partially overlap. Thus, they are not constrained to a specific stage but they last for several histological stages. Therefore, the odontogenesis is a continuous process without clear boundaries between the phases (initiation, proliferation, histo and morphodifferentiation) and the stages (bud, cap and bell).

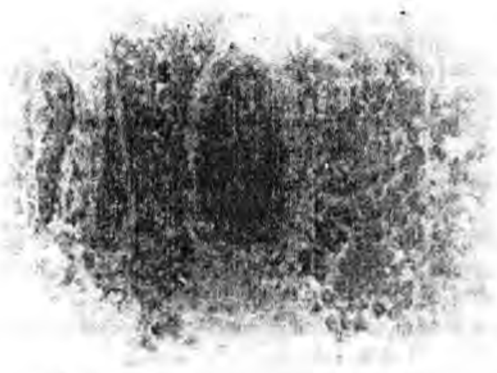


Fig.2. Osteoprogenitor cell, osteoblast, membrane-bounded *matrix* vesicles

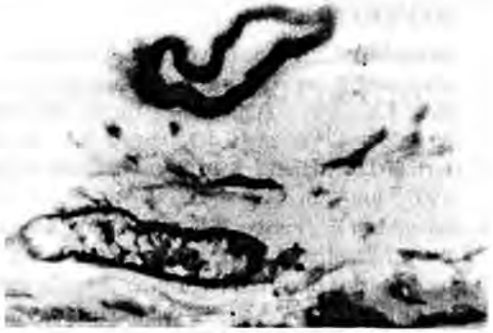


Fig.3. Mesenchymal cell, fibroblast, unmyelinated nerve fiber

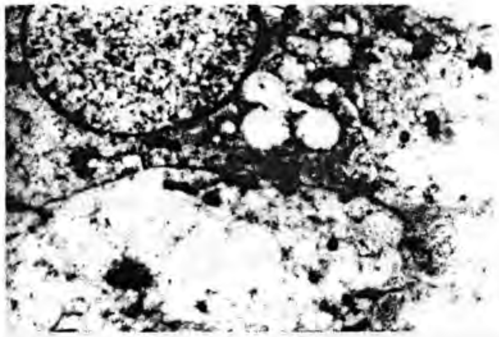


Fig.5. Secretory ameloblasts

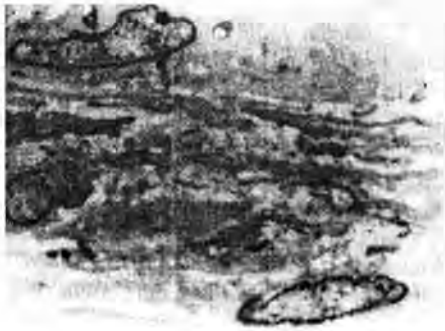


Fig.4. Secretory odontoblasts

The mesenchymal and ectomesenchymal cells play an important part in embriogenesis, being the main constituent of the dental papilla (5).

The mesenchymal cells will become fibroblasts, a type of cells with a constitutive role in the development, the structure and the function of the tooth. The fibroblasts induce the structural organization during the human development, they form the extracellular matrix of the future connective tissue (ground substance, collagen, elastin, oxytalan and elaunin fibres) and they may develop such properties as contractility and motility.

The ectomesenchymal cells increase very fast in size and they differentiate into odontoblasts, which will later produce the dentin. The differentiated odontoblasts initially synthesize the organic matrix of the dentin and later they mineralize it. This process involves concurrently the inward movement of the cells into the dental papilla and the shaping of the dentinal tubules around their apical odontoblastic processes. Following the deposition of the first dentin, the cells of the internal dental epithelium modify they polarity, they become ameloblasts and they begin to produce enamel.

In conclusion, our study followed the embriological journey of the anterior arch of the mandible within the larger frame of the craniofacial development. We were able to reveal some events throughout the process of intramembranous ossification and some stages in the development of the tooth germs (the dentinogenesis, the conversion of the dental papilla into the dental pulp, the amelogenesis).

REFERENCES

1. Asenault A.L., Ottensmeyer F.P., Visualization of early intramembranous ossification by electron microscopic and spectroscopic imaging, *J Cell Biol*, 1984, 98, 911-921.
2. Avery J.K., Development of cartilages and bones in the facial skeleton, in: *Oral Development and Histology*, 2nd ed., eds. J.K. Avery, Ed. Thieme Medical Publishers Inc., New York, 1994, 42-57.
3. Gartner L.P., Hiatt J.L., *Color Textbook of Histology*, Ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 1997, 109-130.
4. Kallenbach E., Piesco N.P., The changing morphology of the epithelium-mesenchyme interface in the differentiation zone of growing teeth of selected vertebrates and its relationship to posible mechanisms of differentiation, *J Biol Buccale*, 1978, 6, 229-240.
5. Kollar E.J., Baird G.R., Tissue interactions in embryonic mouse tooth germs. II. The inductive role of the dental papilla, *J Embryol Exp Morphol*, 1970, 24, 173-188.
6. Leblond C.P., Synthesis and secretion of collagen by cells of connective tissue, bone, and dentin, *Anat Rec*, 1989, 224, 123-126.
7. Moore, K.L., *The Developing Human*, 4th ed., Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1988, 334-349.
8. Oöe T., *Human Tooth and Dental Arch Development*, Ed. Ishyaku, Tokyo, 1981.
9. Sadler T.W., *Langman's Medical Embryology*, 7th ed., Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1995, 147-165.
10. Ten Cate A.R., Development of the tooth and its supporting tissues, in: *Oral Histology. Development, Structure and Function*, 5th ed., eds. A.R. Ten Cate, Ed. Mosby, St. Louis, 1998, 78-103.
11. Ten Cate A.R., Embriology of the head, face and oral cavity, in: *Oral Histology. Development, Structure and Function*, 5th ed., eds. A.R. Ten Cate, Ed. Mosby, St. Louis, 1998, 24-49.
12. Whitson S.W., Bone, in: *Oral Histology. Development, Structure and Function*, 5th ed., eds. A.R. Ten Cate, Ed. Mosby, St. Louis, 1998, 104-127.

NOUTATE

ROLURILE FIZIOLOGICE ALE VARIAŢIEI ACIDITĂŢII

Din anii 1950, îndeosebi datorită lui Charles Davenport, se ştie că echilibrul acido-bazic este fundamental pentru organism, dar mecanismele moleculare ale reglării sale nu au fost elucidate decât în ultimii 15 ani. Dintre multele noutăţi una poate fi surprinzătoare: s-a crezut că perturbările echilibrului acido-bazic sunt totdeauna accidentale şi patologice. De dată recentă, însă, s-a descoperit că, în mod surprinzător, fluctuaţiile mici ale concentraţiei în ioni H^+, atât în mediile extracelulare cât şi intracelulare, sunt exploatate de celule şi de organism pentru îndeplinirea unor funcţii fiziologice importante ca, de exemplu, transmiterea mesajelor dureroase sau reînnoirea ţesuturilor. Numeroasele situaţii care produc leziuni tisulare antrenează o acidifiere a mediului în care se află celulele lezate. Or, de dată recentă s-a descoperit un element cheie al mecanismului de transmitere a semnalelor dureroase controlate de pH. Astfel, o serie de canale ionice, prezente îndeosebi la nivelul membranelor neuronilor senzoriali, au particularitatea de a fi activate de un exces extracelular de ioni de H^+. Din momentul detectării unui astfel de exces, canalele se deschid, în celulă pătrunzând masiv ionii de Na^+, ceea ce determină o depolarizare, eveniment ce declanşează transmisia mesajului dureros. Mecanismul prin care o creştere a acidităţii celulare poate fi favorabil reînnoirii ţesuturilor ţine de activarea unor sisteme de transport, îndeosebi schimbul Na^+/H^+ care, foarte probabil, este ţinta unei întregi serii de căi de semnalizare mitogenică (Counillon L., La régulation de l'acidité dans l'organisme, *Pour la Science-Scientific American*, 2001, 284, 62-69).

Valeriu Rusu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

ZEOLITICAL MATERIALS FOR MICROBIOLOGICAL FILTRATIONS

O. Ciobanu[1], Gabriela Ciobanu[2]
University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa" Iaşi
[1] School of Medical Bioengineering
Technical University "Gh. Asachi" Iaşi
[2] School of Industrial Chemistry

ZEOLITICAL MATERIALS FOR MICROBIOLOGICAL FILTRATIONS (Abstract): The paper presents some aspects about synthesis of new materials called *zeolites* which can be utilised as filters with wide application in clinical practice in microbiology and in pharmaceutical industry. The SAPO-5, SAPO-11 and SAPO-34 zeolites were synthesised by hidrothermal crystallisation and using different mixtures. The crystallisation was carried out in teflon-lined stainless steel autoclaves at 180-195^0 C for 1-2 days, under autogenous pressure. Filtering properties of these materials are different because their pore diameters are different. **Key words**: ZEOLITES, SYNTHESIS, FILTERS, HIDROTHERMAL, CRYSTALLISATION.

Filtration can be defined as the separation of solid particles from a fluid by passing the mixture through a porous, fibrous or granular substance.

Filters find a lot of scientific and engineering applications. In microbiology, filters are used for the separation of microorganisms from their medium, for the counting of specific groups of microorganisms and for the rapid diagnostic determination of the presence of indicators of pollution as well as pathogens.

Filters find wide application in clinical practice, including the detection of cancer cells in the body, for cytological examination of body fluids, and in drug-delivery systems (4).

The pharmaceutical industry is one of the biggest users in the preparation of sterile solutions of thermolabile materials.

There are four types of filters:

- net filter;
- depth filter;
- membrane filter;
- ultrafilter.

A depth filter is a fibrous sheet or mat made from paper, asbestos, glass fibers, etc, which is constructed of a random array of overlapping fibers.

Zeolitical filter is a variant of the depth filter. Zeolitical crystals are deposited on the surface of a filter base. Zeolites are microporous materials with specific properties such as:

- ion-exchange capacity,
- adsorption capacity,
- molecular sieving effect,
- hydrophobic/hydrophillic character.

MATERIAL AND METHODS

The SAPO-5, SAPO-11 and SAPO-34 zeolites were synthesised by hydrothermal crystallisation according to the procedures described in (2, 3, 4, 5) and using different mixtures with the following molar composition:

$s\ SiO_2 : 1\ Al_2O_3 : p\ P_2O_5 : e$
Template : $h\ H_2O$
where s, l, p, e and h are of different values.

The crystallisation was carried out in teflon-lined stainless steel autoclaves at 180 - 195^0 C for 1-3 days, under autogenous pressure.

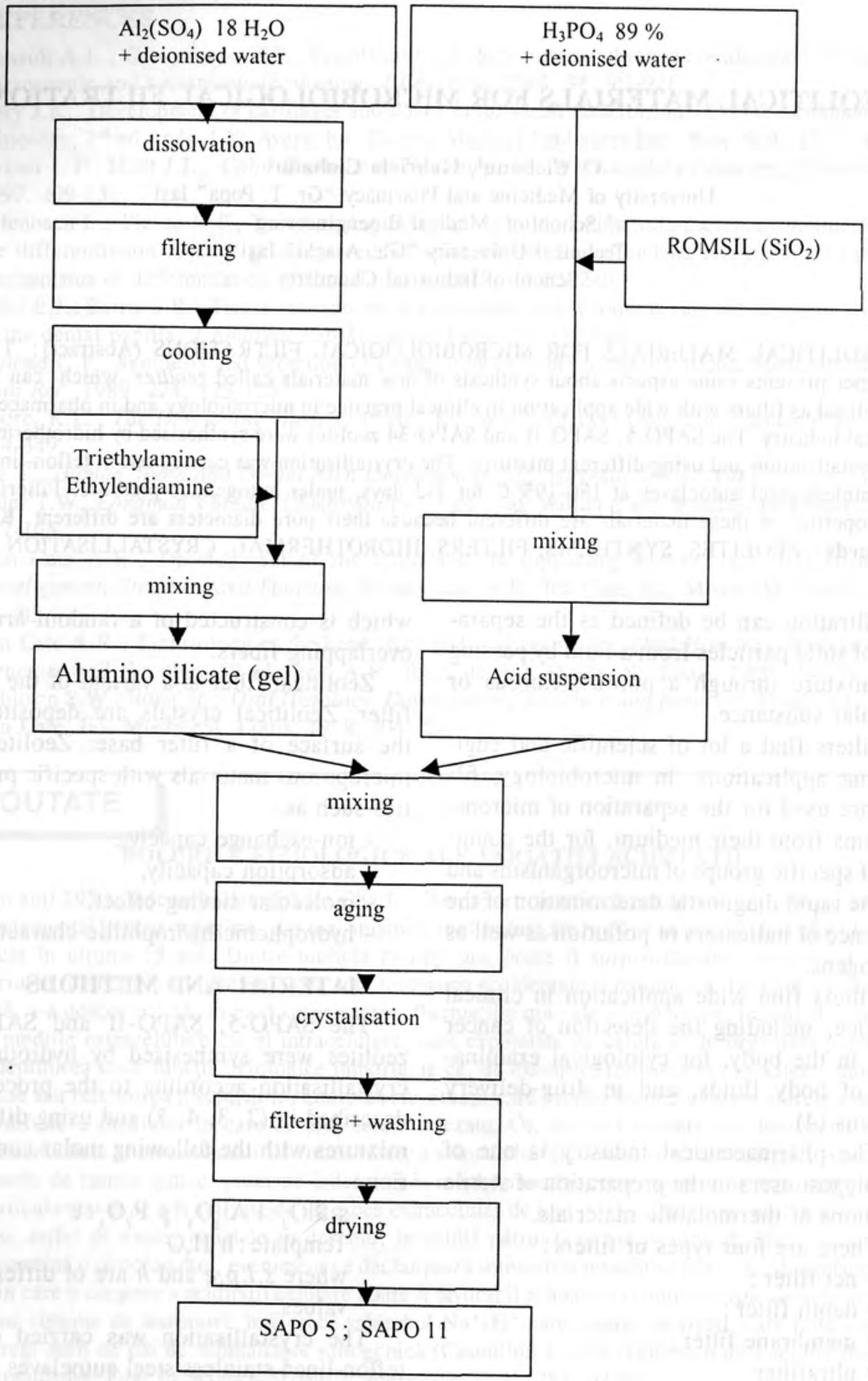

$Al_2(SO_4)$ 18 H_2O
+ deionised water
H_3PO_4 89 %
+ deionised water
dissolvation
filtering
ROMSIL (SiO_2)
cooling
Triethylamine
Ethylendiamine
mixing
mixing
Alumino silicate (gel)
Acid suspension
mixing
aging
crystalisation
filtering + washing
drying
SAPO 5 ; SAPO 11

Fig.1. Preparation proceeding of SAPO-5 and 11.

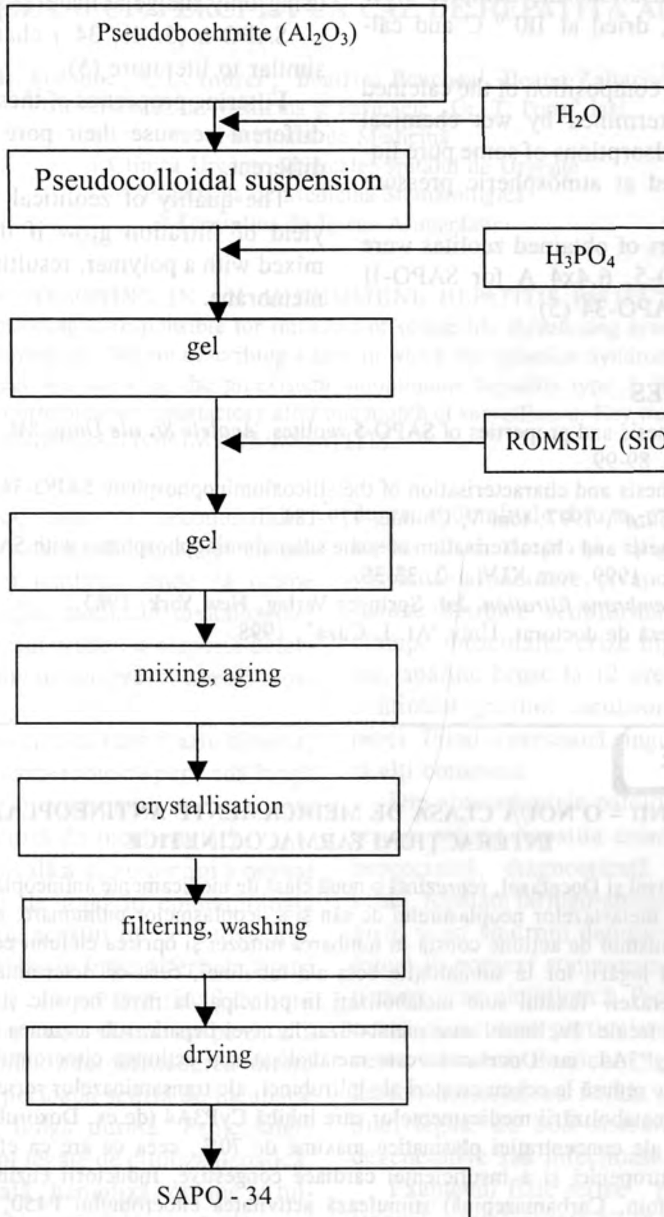

Pseudoboehmite (Al_2O_3)
H_2O
Pseudocolloidal suspension
H_3PO_4
gel
ROMSIL (SiO_2)
gel
mixing, aging
crystallisation
filtering, washing
drying
SAPO - 34

Fig.2. Preparation proceeding of SAPO-34

Figures 1 and 2 show preparation proceedings of SAPO-5, SAPO-11 and SAPO-34.

After crystallisation, the samples were filtered, washed, dried at 110 ^{0} C and calcined at 650 ^{0} C.

The chemical composition of the calcined samples was determined by wet chemical analysis. Static adsorptions of some pure liquids were carried at atmospheric pressure and at 25^0 C (5).

Pore diameters of obtained zeolites were 7.5 A for SAPO-5, 6.4x4 A for SAPO-11 and 3.8 A for SAPO-34 (5).

CONCLUSIONS

All these new materials were obtained using only indigene materials.

SAPO-n (5, 11, 34) characteristics are similar to literature (5).

Filtering properties of these materials are different because their pore diameters are different.

The quality of zeolitical filters and the yield of filtration grow if the zeolites are mixed with a polymer, resulting a composite membrane.

REFERENCES

1. Balba N., Synthesis and properties of SAPO-5 zeolites, *Analele Şt. ale Univ. "Al. I. Cuza"*, 1993, tom I, Chimie, 89-99.
2. Balba N., Synthesis and characterisation of the silicoaluminophosphate SAPO-34, *Analele Şt. ale Univ. "Al. I. Cuza"*, 1997, tom V, Chimie, 179-184.
3. Balba N., Synthesis and characterisation of some silicoaluminophosphates with SAPO-11 structure, *Buletinul I.P.I.*, 1999, tom XLV, 1-2, 33-38.
4. Brock T.D., *Membrane filtration*, Ed. Springer-Verlag, New York, 1983.
5. Ciobanu G., Teză de doctorat, Univ "Al. I. Cuza", 1998.

NOUTATE

TAXANII - O NOUĂ CLASĂ DE MEDICAMENTE ANTINEOPLAZICE INTERACŢIUNI FARMACOCINETICE

Taxanii, Paclitaxel şi Docetaxel, reprezintă o nouă clasă de medicamente antineoplazice indicate în tratamentul metastazelor neoplasmului de sân şi a neoplasmelor pulmonare, ale capului şi gâtului. Mecanismul de acţiune constă în inhibarea mitozei şi oprirea ciclului celular în faza G2/M datorită legării lor la subunităţile beta ale tubulinei, ceea ce determină stabilizarea tubulin-polimerazei. Taxanii sunt metabolizaţi în principal la nivel hepatic şi eliminaţi în principal prin fecale. Paclitaxel este metabolizat la nivel hepatic sub acţiunea citocromului CyP2C8 şi CyP3A4, iar Docetaxel este metabolizat sub acţiunea citocromului CyP3A4. Eliminarea este redusă la cei cu creşteri ale bilirubinei, ale transaminazelor serice. Inhibitorii enzimatici ai metabolizării medicamentelor care inhibă CyP3A4 (de ex. Doxorubicina) determină creşteri ale concentraţiei plasmatice maxime de 70%, ceea ce are ca efect creşterea frecvenţei neutropeniei şi a insuficienţei cardiace congestive. Inductorii enzimatici (Fenobarbital, Fenitoin, Carbamazepină) stimulează activitatea citocromului P450, având drept rezultat creşterea eliminării taxanilor. Aceste efecte farmacocinetice trebuie luate în consideraţie atunci când se stabileşte schema de administrare a acestor medicamente în practică. (Frame D., Introduction to taxane pharmacokinetic and pharmacodynamics, *J Oncol Pharm Practice*, 2001, 6, 3, 22-27)

Cristina-Mihaela Ghiciuc

CAZURI CLINICE

INTOXICAŢIE CU CIUPERCI LA UN CAZ DE HEPATITĂ AUTOIMUNĂ

L. Şorodoc[1], L.L. Indrei[2], Beatrice Benchea[1], Ileana Zaharia[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica Urgenţe Medicale, Spitalul de Urgenţe
Facultatea de Medicină Stomatologică
2 Disciplina de Igiena Alimentaţiei

MUSHROOM POISONING IN AN AUTOIMMUNE HEPATITIS PATIENT (Abstract): Mushroom poisoning is responsible for initiation of severe life threatening syndromes, especially hepatic cytolysis. We are describing a case in which the helvelian syndrome induced by mushroom meal was masking the preexistent autoimmune hepatitis type 1. The course of disease under corticoids was satisfactory after one month of surveillance. **Key words**: MUSHROOM POISONING, AUTOIMMUNE HEPATITIS.

Intoxicaţia cu ciuperci necomestibile, prin incidenţa sa crescută, mai ales în perioada iulie - noiembrie, tinde să ocupe prim-planul atenţiei medicale toxicologice, nu de puţine ori, un prânz cu ciuperci determinând sindroame toxice grave, uneori mortale.

Manifestările clinice sunt foarte diverse, clasificate în trei sindrome cu perioadă lungă de incubaţie şi 6 sindroame caracterizate prin perioadă scurtă de incubaţie (1).

Practica medicală a ultimilor ani a relevat unele schimbări de fond în epidemiologia clinică şi evoluţia acestui tip de intoxicaţie, legate de încrucişările între diferitele tipuri de ciuperci, ceea ce a crescut riscul de confuzie chiar printre cunoscători, iar pe de altă parte a determinat interpătrunderea dintre sindroamele cu perioadă scurtă de incubaţie şi cele de mai lungă durată. Principalele riscuri vitale sunt legate de citoliza hepatică, insuficienţa renală, hemoliză, colaps şi tulburări neuro-psihice până la comă (1).

OBSERVAŢIA CLINICĂ

Relatăm cazul pacientei M.G. 41 de ani, şomeră, internată în Clinica de Urgenţe Medicale a Spitalului de Urgenţe Iaşi, acuzând dureri abdominale difuze, mai accentuate în hipocondrul drept şi epigastru, greţuri, vărsături alimentare şi apoi bilioase, trei scaune diareice semiformate, transpiraţii, crampe musculare, crize hipertonice, cefalee, apărute brusc la 12 ore da la un prânz conţinând grăsimi emulsionate dar şi ciuperci. Fiind o persoană singură nu au existat şi alţi comeseni.

Din antecedentele patologice ale pacientei am reţinut hepatita cronică de etiologie neprecizată, diagnosticată cu trei ani în urmă, repetate faringo-amigdalite tratate empiric şi un sindrom depresiv recurent reacţional în context somatogen, pe un fond de personalitate ciclotimică. Pacienta neagă obiceiuri alimentare particulare, consumul excesiv sau zilnic de alcool, tabagismul. Nici heredo-colateral nu notăm patologii deosebite, legate de boli sistemice, autoimune, degenerative sau infecţioase.

Examenul fizic reţine: pacientă normostenică, subfebrilitate 37,6^0 C, paliditate generalizată fără icter, angioame stelate cu dispoziţie facială şi toracală anterioară, vergeturi sidefii la nivelul coapselor şi abdominale inferioare, tahicardie moderată şi hipotensiune (95/75 mm Hg), suflu mezo-tele sistolic apexian fără iradiere, Zg. I întărit mitral, hepatomegalie moderată, splenomegalie gr. II şi discrete edeme bimaleolare, albe, moi, nedureroase. Pacientă anxioasă, uşor confuză, fără alterări ale reflexelor osteo-tendinoase şi pupilare.

Clinico-anamnestic s-a conturat tabloul unui sindrom de incubaţie lungă, posibil helvelian sau orelanian, mai puţin probabil faloidian, datorită discreţiei sindromului diarei şi a ascensiunii febrile minore. Apariţia simptomelor la peste 6 ore de la ingestie este un element de gravitate, derivat atât din mecanismul toxic, cât şi din eficienţa scăzută a manevrelor de epurare gastrică (1).

Datele clinice de la internare conţin elemente care nu sunt specifice intoxicaţiei cu ciuperci, sugerând posibilitatea unor comorbidităţi, unele amintite anamnestic (hepatită cronică, sindrom depresiv), altele descoperite la prezenta examinare (posibilă endocardită infecţioasă pe prolaps de valvă mitrală preexistent).

Examenul paraclinic (tabelul I) a obiectivat suferinţa hepatică prin evidenţierea sindromului de citoliză, la valori moderat crescute ale aminotransferazelor serice (AST = 345 U/L, ALT = 242 U/L), fosfataza alcalină = 486 U/L, hipoalbuminemie, fără sindrom bilioexcretor important. Funcţia renală nemodificată şi pancitopenia, corelată cu splenomegalia importantă, au extins supoziţiile de diagnostic dincolo de sindromul helvelian, forma minoră, datorat intoxicaţiei cu ciuperci.

În plus, examenul clinic cardiac, corelat cu frecventele episoade faringo-amigdaliene şi subfebrilitatea, în condiţiile lipsei de date medicale despre o valvulopatie preexistentă, au impus efectuarea examenului ecocardiografic şi a hemoculturilor. Existenţa vegetaţiilor nu s-a confirmat, iar hemoculturile au fost negative, în schimb s-a obiectivat prolaps masiv de valvă mitrală, cu regurgitare gradul II.

Aspectul polimorf clinic, neclaritatea etiologiei hepatitei cronice anterior diagnosticate, pancitopenia şi leziunile tegumentare, care nu se încadrează în tabloul intoxicaţiei cu ciuperci (mai ales al unei forme minore), ne-au determinat să aprofundăm investigaţiile hepatice, inclusiv puncţia biopsie şi endoscopia digestivă superioară, care au relevat existenţa unei hepatite autoimune tip 1, ceea ce a impus iniţierea tratamentului cu Prednisolon 30 mg/zi 7 zile, apoi 15 mg/zi 2 săptămâni în spital.

TABELUL I

Principalele date paraclinice

Hemoleucograma	GA = 2.9 10^3/µL, formulă leucocitară normală, GR = 3,27 10^6/µL, Hb = 10,4 g/dL, Ht = 32,7 %, VEM = 100 fL, Tr = 80 10^3/µL
Indice Quick	55,1 %
Gama globulinemia	3,4 g/dl
Ig G	2660 mg %
Ig A	513
Ig M	356
Anticorpi antinucleari (ANA)	1/320
Anticorpi anti fibră musculară netedă (ASMA)	1/640
Ecografia abdominală	Ficat mărit de volum, în special prin lobul stâns, cu ecogenitate omogenă şi hiperreflectivitate difuză. Splină mult mărită de volum, dar omogenă.
Puncţia biopsie hepatică	Piecemeal şi bridging necrosis. Infiltrat limfocitar portal format în majoritate de limfocite T
Ag HBs	Negativ
Ac anti VHC	Negativ
Endoscopia digestivă superioară	Absenţa varicelor esofagiene

Fenomenele digestive şi hipertonia musculară au cedat complet la 3 zile de la instituirea tratamentului cu doze masive de vitamină B6 i.v., acid folinic şi reechilibrare volemică.

Controlul imunochimic efectuat la o lună, a relevat o remisiune parţială prin negativarea autoanticorpilor şi scăderea valorilor aminotransferazelor, gamaglobulinelor, fără a se încadra în intervalul de normalitate, dar permiţând aprecierea de responsivitate semnificativă la glucocorticoizi.

Puncţia biopsie hepatică de control, se va efectua la 6 luni, dacă bilanţul coagulării o va permite.

DISCUŢII

Sindromul giromitrian (helvelian) este datorat acţiunii unor toxine puternice, acidul helvelic şi giromitrina, conţinute de speciile *Gyromitra esculenta*, *Helvella bulbosa* şi *Helvella lacunosa*. Hidrosolubilitatea permite o largă diluţie în apa folosită la preparare, ceea ce este de natură să favorizeze absorbţia digestivă (1).

Acţiunea toxică a giromitrinei se datorează metabolitului său: monometilhidrazina, cu efect hemolizant (potenţat de acidul helvelic), antagonist al vitaminei B6 şi a acidului folic, neurotoxic (deficit de GABA), antioxidant hepatic şi iritant gastrointestinal (1).

La cazul prezentat, alături de unele elemente clinice caracteristice (tulburări digestive, deshidratare, crampe musculare, cefalee, crize hipertonice, febră), nu foarte severe şi cu răspuns promp la tratament, hemoliza intravasculară (icter, hemoglobinurie, stare de şoc, anurie) nu s-a manifestat, iar citoliza hepatică moderată se poate atribui şi altei cauze: hepatita autoimună, mascată iniţial de episodul toxic.

Conform criteriilor diagnostice IAHG, 1992 (tabelul II), pacienta prezentată se încadrează în categoria de HAI certă tipul 1, datorită prezenţei ANA şi ASMA, sexului feminin, hipergammaglobulinemiei moderate şi răspunsului prompt la terapia cu glucocorticoizi (2,4).

TABELUL II

Criteriile diagnostice ale hepatitei autoimune certe (IAHG 1992)(2,3)

1. Piecemeal necrosis +/- hepatită lobulară/bridging necrosis, dar fără leziuni biliare/granulomatoase/sideroză/depozite de Cu.
2. Creşterea aminotransferazelor şi raport FA/AT < 3
3. Nivel de gama-globuline/Ig G > 1,5 x N
4. Titruri AAc uzuali (ANA, ASMA, anti-LKM1) > 1 : 80 (adulţi).
5. Seronegativitate anti VHA Ig M, AgHBs, anti-HBc IgM, anti-VHC.
6. Consum de alcool < 35 g/zi, pentru bărbaţi şi < 25 g/zi pentru femei.
7. Absenţa în antecedentele pacienţilor a transfuziilor de sânge/derivate şi consumului de droguri hepatotoxice
8. Responsivitate completă la glucocorticoizi +/- azatioprină şi recidivă în timpul tratamentului sau după sistarea lui la un răspuns complet

FA: fosfataza alcalină, AT: aminotransferaze, AAc: autoanticorpi, Anti LKM1: anticorpi antimicrosomali hepatici şi renali, N: valoarea normală.

Ecografia hepatică, puncţia biopsie hepatică, endoscopia digestivă nu indică ciroză la acest caz, dar evoluţia spre acest stadiu este notată la aproximativ 50% din pacienţii cu hepatită autoimună tip 1 (5).

Acest caz ilustrează posibilitatea mascării unei patologii severe printr-un episod toxic accidental, formă minoră, în condiţiile suprapunerii unor elemente clinice şi imagistice din cele două patologii.

BIBLIOGRAFIE

1. Bologa C., Frasin M., Hurjui V., Lionte C., Petriş O., Şorodoc L., *Urgenţe toxicologice în practica medicală*, Ed. Cantes, Iaşi, 1998, 87-108.
2. Gherasim L., *Medicina internă vol. III, Bolile digestive hepatice şi pancreatice*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1999, 770-784.
3. Ishak K., Baptista A., Bianchi L., Histological grading and staging of chronic hepatitis, *Hepatol*, 1995, 22, 696-699.
4. Manns M.P., Autoimmune hepatitis, in: *Gastroenterology*, eds. Bockus M., Ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 1995, 2151-2157.
5. Sherlock S., Dooley J., *Diseases of the liver and biliary system*, Ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1997.

NOUTATE

PROBIOTICELE - O ALTERNATIVĂ A TRATAMENTULUI CONVENŢIONAL AL BOLILOR INFLAMATORII INTESTINALE?

Similitudinile între colitele infecţioase şi bolile inflamatorii ale intestinului au determinat mulţi cercetători să caute factorul cauzal, sau măcar favorizant, al acestora din urmă, la nivelul microflorei intestinale. Datele obţinute din cercetarea fundamentală, pe animale şi din studiile clinice sugerează un important rol al florei enterale în patogeneza inflamaţiei intestinale. Deşi nu a putut fi identificat un anumit agent patogen, totuşi au fost documentate câteva anomalii ale florei la pacienţii cu boli inflamatorii intestinale. Legat de aceste ipoteză patogenică, potenţialul terapeutic benefic al manipulării florei intestinale prin folosirea probioticelor a făcut obiectul multor studii recente. *Ce este probioticul ?* Supliment nutritiv conţinând microorganisme (lactobacili-*Lactobacillus, Bifidobacterium*, sau drojdii- *Saccharomyces, Aspergillus, Torulopsis*) care, conceptual, trebuie să antagonizeze efectele nedorite ale florei indigene prin furnizarea micronutrienţilor necesari gazdei, prevenirea exacerbării florei potenţial patogene, stimularea apărării imune intestinale, detoxifiere. Multiple studii comparative, având ca obiect aprecierea efectelor terapeutice a probioticelor versus mesalazină în bolile inflamatorii intestinale, au demonstrat o eficacitate similară în ambele opţiuni terapeutice, atât în ceea ce priveşte inducerea cât şi în menţinerea remisiunii, şi lipsa efectelor secundare în tratamentul cu probiotice. Sunt încă întrebări ce aşteaptă răspuns: doza exactă necesară menţinerii remisiunii, dacă produsele care conţin mai multe specii sunt superioare celor unimicrobiene şi dacă eficacitatea este aceeaşi în toate cazurile sau rezultatele depind şi de flora indigenă. Dacă timpul va confirma rezultatele, simplitatea şi siguranţa administrării vor impune probioticele în prima linie de tratament ca monoterapie sau în asociere cu terapia convenţională. (Katz J.A., Fiocchi C., Probiotic Therapy of IBD, *Inflammatory Bowel Disease Monitor*, 2001, 4, 106-111)

Gabriela Ştefănescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

DACRIOCISTITA CRONICĂ FISTULIZATĂ ÎNTR-UN CAZ DE SINDROM RUBINSTEIN - TAYBI

D. Costin[1], Cristina Hothazie[1], A. S. Popa[1], Camelia Bogdănici[3], D. Petraru[1], A. Vlad[1], M. Burlea[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T . Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
1 Disciplina de Oftalmologie
2 Disciplina de Pediatrie
Facultatea de Medicină
3 Disciplina de Oftalmologie

FISTULISED CHRONIC DACRYOCYCTITIS IN A RUBINSTEIN - TAYBI SYNDROME (Abstract): The article presents the treatment difficulties of the chronic dacryocystitis at an eight month old patient, diagnosticated with Rubinstein - Taybi syndrome. The difficulties occurred as a result of numerous antibiotic treatments and surgical procedures suffered by the patient since his second week of life. **Key words:** RUBINSTEIN - TAYBI SYNDROME, NASO-LACRIMAL DUCT ABSENCE, CHRONIC DACRYOCYSTITIS, DACRYOCYSTECTOMY.

Sindromul Rubinstein - Taybi este un sindrom plurimalformativ, descris de H.I. Rubinstein şi H. Taybi în anul 1963, la copil, caracterizat prin asocierea constantă a anomaliilor digitale, cranio-faciale şi a retardului psiho-motor. Sindromul mai este cunoscut sub numele de "sindromul degetelor lungi", "sindromul police-haluce lăţite" (7,8).

Se consideră că este vorba de o anomalie genetică, gena responsabilă aflându-se pe cromozomul 16 (16p3,3). Există mai multe posibilităţi de transmitere: autosomal dominant, recesiv gonosomal, autosomal recesiv (1,2,3,5).

Manifestările oftalmologice includ ca semne principale: fante antimongoloide, hipertelorism, epicantus, exoftalmie, ptoză, strabism. Mai rar, apar: cataractă congenitală, erori mari de refracţie, coloboame, glaucom, atrofie optică, atrezie de canal lacrimo - nazal. S-au raportat şi asocieri cu microftalmia, megalocorneea, sdr. Duane (4,6,7,8).

Manifestări somatice principale (7,8):

- Lăţirea falangelor terminale ale policelui şi halucelui, cu sau fără angulaţie. Clinodactilia este relativ frecventă.
- Dismorfia cranio - facială: microcefalie (94%), occiput plat, fontanele larg deschise, frunte înaltă, sprâncene şi gene abundente, urechi jos implantate, cu pliuri şterse, nas în formă de cioc sau drept, palat înalt, ogival (100%), rar - palat despicat, micrognatism, retrognatism, maxilar îngust, grimasă surâzătoare.
- Retard psiho - motor

MATERIAL ŞI METODĂ

Prezentăm cazul pacientei MC în vârstă de 8 luni, diagnosticată cu sindrom Rubinstein - Taybi la vârsta de o lună. Pacienta se internează în Clinica II Oftalmologie Iaşi, în luna octombrie cu diagnosticul *AO : Dacriocistită cronică.*

Suferinţa oculară a debutat la o săptămână după naştere printr-o secreţie mucoasă redusă cantitativ la ambii ochi, ulterior ea devenind abundentă. La vârsta de 2 săptămâni s-au practicat mai multe dezobstrucţii ale canalului lacrimal, incizia şi drenajul colecţiilor fluctuente prezente simetric în unghiul intern AO.

Examenul general practicat pacientei a pus în evidenţă toate semnele clinice tipice pentru sindromul Rubinstein - Taybi.

Examenul oftalmologic a evidenţiat:

- Anexe oculare: sprâncene şi gene abundente, hipertelorism, fante antimongoloide, epicantus. La nivelul pleoapei inferioare AO, în partea internă la 0,5 cm sub cantusul intern s-a constatat o pierdere de substanţă cutanată circulară, de circa 1,5 mm diametru, cu margini neregulate, prin care se exteriorizează o secreţie purulentă galben - verzui atât spontan cât şi la compresia digitală a sacului lacrimal. La OS era prezentă tumefacţie şi congestie palpebrală inferioară.
- Pol anterior normal. Reflexe fotomotorii normale. Deviaţie strabică prezentă
- Presiunea intraoculară (sub anestezie generală) 14 mm Hg la OD şi 16 mm Hg la OS
- FO (sub anestezie generală): OD - papilă cu contur estompat în sector temporal, coloraţie alb-gălbui; OS - persistenţa de fibre de mielină în sector superonazal al papilei

Examene complementare:

- Antibiograma din secreţiile conjunctivale a pus în evidenţă prezenţa de *Stafilococ auriu* şi germeni gram negativi sensibili la Tienam şi Ciprofloxacină
- Radiografia craniu faţă / profil nu evidenţiază modificări osoase
- Radiografia cu substanţă de contrast a aparatului excretor lacrimal evidenţiază AO prezenţa canaliculului lacrimal, a sacului lacrimal şi absenţa canalulului lacrimo - nazal. Este evidenţiat inclusiv traiectul fistulos.

Pe baza datelor de anamneză, a examenului obiectiv local şi funcţional şi a explorărilor complementare se stabileşte diagnosticul pozitiv oftalmologic:

AO. Atrezie de canal lacrimo - nazal. Dacriocistită cronică fistulizată.
OS. Abces palpebral inferior. Persistenţa fibrelor de mielină. Esotropie intermitentă
OD. Atrofie parţială de nerv optic.

Intervenţia chirurgicală s-a practicat sub anestezie generală şi sub protecţie de antibiotice (Tienam) administrat pre- şi postoperator. Aceasta s-a efectuat în 2 timpi operatori. Iniţial a fost drenat abcesul palpebral şi explorat traiectul fistulos cu o sondă Bowmann şi s-a constatat absenţa comunicării cu cavităţile anatomice regionale (sinusuri, orbită, piramidă nazală). Această intervenţie a fost realizată înaintea explorării radiologice a aparatului lacrimo - nazal. Ulterior s-a practicat sub anestezie generală şi sub protecţie de antibiotice pre- şi postoperator extirparea sacului lacrimal şi a traiectului fistulos la nivelul AO. Intraoperator s-a confirmat absenţa canalulului lacrimo - nazal. Evoluţia postoperatorie a fost bună.

DISCUŢII

Diagnosticul de sindrom Rubinstein - Taybi, în cazul nostru, a fost stabilit pe seama aspectului clinic şi radiologic în colaborare cu Clinica de Pediatrie a Spitalului "Sf. Maria" Iaşi. Examenul molecular genetic nu a pus în evidenţă anomalii la nivelul cromozomului 16 şi nici existenţa altor anomalii cromozomale.

Multiplele posibilităţi de transmitere ereditară nu fac decât să sublinieze incompleta cunoaştere încă, a modalităţii de transmitere genetică a sindromului.

Deşi conduita terapeutică ar fi fost rinostomia, aceasta nu a putut fi realizată din cauza alterării structurale a sacului lacrimal constatată intraoperator.

CONCLUZII

Cazul ilustrează multiplele manifestări oculare prezente la o persoană cu sindrom Rubinstein - Taybi.

În situaţia prezentă, tratamentul oftalmologic este limitat ca resurse şi ca rezultate şi nu conferă medicului şi nici pacientului satisfacţiile dorite. O intervenţie radicală de la debutul afecţiunii ar fi condus la rezultate satisfăcătoare atât pentru pacient cât şi pentru medic. Temporizarea intervenţiei a condus la imposibiltatea efectuării rinostomiei, considerată ca alternativă optimă la pacientul cu atrezie de canal lacrimo - nazal.

Tratamentul chirurgical este doar unul simptomatic deoarece nu tratează boala, ci o secvenţă din lanţul simptomatic al pacientului.

Cazul nu este considerat ca fiind finalizat din punct de vedere oftalmologic. El va fi monitorizat pentru a urmări evoluţia deviaţiei strabice, a aspectului papilar al nervului optic, a viciilor de refracţie şi eventual apariţia glaucomului şi cataractei menţionate în literatură ca fiind asociate sindromului.

BIBLIOGRAFIE

1. Bogdănici C., Semne oculare în sdr. Rubinstein - Taybi, *Oftalmologia*, 2001, 3, 26-30.
2. Breuning M.H. et al., Rubinstein- Taybi syndrome caused by submicroscopic deletion 16p13,3, *Am J Hum Genet*, 1993, 52, 249-254.
3. Chen X., Korenberg J., Localization of human CREBBP (CREB Binding Protein) to 16p13,3 fluorescent in situ hybridization, *Cytogenet Cell Genet*, 1995, 71, 56 - 57.
4. Cruz O. A., Mason D. M., Eswara M. S., Lueder G. T., Duane retraction syndrome associated with Rubinstein- Taybi syndrome, *Ophthalmic Genet*, 1995, 16 (4), 171 - 175.
5. Garcia D., Karasik J., Marion R., Apparent dominant transmission of Rubinstein- Taybi syndrome, *Am J Hum Genet*, 1992, 51(supl), A95.
6. Wajda M., Tumo - Krecicka A., Goniodisgenesis asssociated with Rubinstein- Taybi syndrome, *Klin Oczina*, 2000, 102(2), 139 - 141.
7. Walter-Roşianu A., Geormăneanu M., *Boli ereditare în pediatrie*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1986, 83, 104 -107.
8. Popescu O., *De la simptom la sindrom în patologia pediatrică*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1980, 380-383.

NOUTATE

COLANGIOSCOPIA PERCUTANĂ TRANSHEPATICĂ ÎN TRATAMENTUL STRICTURILOR INTRAHEPATICE

Litiaza reziduală recurentă ce complică stenozele biliare lungi intrahepatice este refractară la majoritatea alternativelor terapeutice: chirurgia biliară iterativă, dilataţia pneumatică a stenozei şi chiar protezarea percutană. Autorii raportează o serie de 8 pacienţi care au beneficiat de tratamentul stenozelor bilare cu proteză metalică expandabilă, asistată de colangioscopia percutană transhepatică. Metoda a permis verificarea vizuală directă a ancorării protezei şi repoziţionarea acesteia într-un caz. Trei pacienţi au dezvoltat episoade recurente de angiocolită, care au beneficiat de diagnostic colangioscopic percutan. Astfel s-a identificat blocajul protezei cu noroi biliar, care a putut fi extras imediat sub control vizual direct. Rezultatele pe termen lung sunt bune şi evită intervenţii chirurgicale sau endoscopice extrem de laborioase şi cu rezultate îndoielnice. Astfel autorii definesc utilitatea metodei în asigurarea poziţionării şi repoziţionării protezelor metalice, diagnosticul şi tratamentul angiocolitei recurente şi în prelungirea duratei de funcţionare a protezelor biliare. (Jeng K, Sheen I., Yang F., Percutaneous transhepatic cholagioscopy in the treatment of complicated intrahepatic biliary strictures and hepatolithiasis with internal metallic stents, *Surg Laparosc Endosc*, 2000, 10 (5), 278-283)

G. Dimofte

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

FERTILITATEA ÎN PROLACTINOM - CONSIDERAŢII ASUPRA UNOR CAZURI CLINICE

Oana Ionescu[1], Carmen Vulpoi[1], Maria-Christina Ungureanu[1], D. Ionescu[2], E. Zbranca[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica Endocrinologică
2 Clinica I Obstetrică - Ginecologie

FERTILITY IN PROLACTINOMAS - CONSIDERATIONS CONCERNING SOME CLINICAL CASES (Abstract) : Prolactinoma is a frequent endocrine cause of infertility in both man and women. The aim of this study was to evaluate female fertility in association with hiperprolactinemia. The study is a retrospective one, based on the cases monitored in the Endocrinology Department of Iaşi. From the 113 cases of prolactinoma in women we have selected 83 women aged between 18-45 years (fertile age). The diagnosis was suspected on clinical bases : endocrine (amenorrhea-galactorrhea, associated or isolated, spaniomenorrhea, infertility), and tumoral (headache, visual disturbances) syndromes and confirmed by biological (PRL dosage) and morphological (pituitary CT) tests. We classified the found associations between prolactinoma and fertility in: **no correlation** (previous pregnancies with no desire for another child - 76 patiens = 75,2%) ; prolactinoma diagnosed immediatly **after** a pregnancy by persistency of galactorrrhea, lack of menses reapparition, headache (16 cases = 15,8%) ; prolactinoma diagnosed **before** pregnancy, which was obtained thanks to the hyperprolactinemia treatment (9 patiens = 8,9%). All 9 patients of the last group were in remission at the moment of pregnancy apparition and had a normal pregnancy, giving birth to normal children. Infertility associated with prolactinoma is reversible with treatment. Lowering of prolactin levels to normal is often necessary to permit ovulation. Bromocriptine used by pregnant women appears to be safe for the developing fetus, at least in our study where the treatment was interrupted in most cases in the first trimester of pregnancy. **Key words:** HYPERPROLACTINEMIA, PROLACTINOMA, INFERTILITY, BROMOCRIPTINE.

Secreţia crescută de prolactină este o cauză frecventă de infertilitate atât la femei, cât şi la bărbaţi. Tabloul clinic cel mai frecvent întâlnit la femei este reprezentat de triada amenoree - galactoree - cicluri anovulatorii, ducând astfel la infertilitate primară sau secundară (3).

Femeile de vârstă fertilă consultă de multe ori pentru sterilitate (una din principalele cauze de adresabilitate, alături de amenoree) iar corecţia hiperprolactinemiei antrenează în general reapariţia ciclurilor ovulatorii, creând posibilitatea obţinerii unei sarcini.

Tratamentul anovulaţiilor induse de secreţia crescută de prolactină este etiologic, incluzând în primul rând terapia medicamentoasă (cu agonişti dopaminergici clasici de tipul Bromocriptinei, Pergolidului şi moderni, incluzând Cabergolina şi Quinagolide - CV 205- 02), urmată de cura chirurgicală (radioterapia, ale cărei efecte adverse sunt mai importante decât beneficiile, a fost abandonată) (4,5). Efectele terapiei orale sunt scăderea prolactinei din prima zi, reapariţia menstruaţiilor după circa 4-6 săptămâni, cu obţinerea sarcinii de la primele cicluri ovulatorii. Rata de succes în inducerea unei sarcini la femeile cu hiperprolactinemie tratate cu Bromocriptină este de circa 80%, superioară în cazul administrării de Cabergotină sau Quinagolide, aceştia prezentând şi avantajul unei mai bune torelabilităţi şi a unor efecte secundare de amplitudine redusă (9,10).

Studiul îşi propune să arate eficienţa terapiei aplicate la astfel de femei. Din vasta paletă etiologică a hiperprolactinemiilor am ales pacientele cu prolactinom, cauza cea mai frecventă a acestui sindrom.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a cuprins 113 femei diagnosticate cu adenom prolactinic în Clinica Endocrinologică în perioada 1985-2000.

Structura de vârstă a lotului a fost următoarea :

- 83 femei (73%) între 18 şi 45 ani, adică în perioada fertilă ;
- 12 femei (10,61%) cu vârsta sub 18 ani ;
- 18 femei (15,9%) peste 45 ani. (fig.1)

Vârsta medie la debutul afecţiunii a fost de 35 de ani iar durata medie scursă de la apariţia simptomatologiei până la solicitarea consultului medical a fost de 6 ani.

Diagnosticul pozitiv a fost pus pornind de la o anamneză amănunţită, insistându-se pe prezenţa sindromului endocrin (amenoree, galactoree, tulburări de dinamică sexuală) şi a celui tumoral (cefalee, tulburări ale câmpului vizual, paralizii ale nervilor oculomotori) (fig. 2, 3).

S-au efectuat examenul clinic general şi endocrinologic, urmărind parametrii clinici : talie, greutate, galactoree, tulburări de ciclu menstrual, tulburări de vedere.

Algoritmul diagnostic ce urmează examenului clinic a început cu dozări hormonale de prolactină, FSH, LH, imagistică selară (radiografie, CT), completate cu examenul oftalmologic (fund de ochi, câmp vizual) şi cel ginecologic pentru excluderea unei cauze ginecologice de infertilitate.

Dozarea prolactinemiei s-a făcut la 73 de femei (64,6%), în 45 de cazuri (40%) găsindu-se valori crescute între 28 şi 2738 ng/ml.

Toate pacientele au fost urmărite imagistic, apreciindu-se forma, mărimea şi aspectul şeii turceşti. în 44 de cazuri (39%) volumul selar a fost mărit, cu valori cuprinse între 1680 şi 7812 mm³ cu sau fără expansiune supraselară (prezentă în 8 cazuri - 7 %).

Examenul CT a pus diagnosticul de macroadenom în 20 de cazuri (17,7%) şi a confirmat existenţa microadenomului în 12 cazuri (10,61%).

Mijloacele terapeutice au fost aplicate astfel :

- intervenţii chirurgicale în 12 cazuri ;
- cobaltoterapie în 21 de cazuri ;
- administrare agonişti dopaminergici (Bromocriptină, Parlodel, Cabergolină) în 80 de cazuri.

REZULTATE

Eficienţa terapiei s-a urmărit clinic şi paraclinic. Sub tratament s-au normalizat ciclurile menstruale şi a dispărut galactoreea, obţinându-se 9 sarcini la pacientele care şi-au dorit copii. Menţionăm că tratamentul hiperprolactinemiei a determinat reluarea funcţiei gonadice (toate pacientele au prezentat menstră), dar nu toate şi-au dorit o sarcină. Intervalul scurs până la obţinerea sarcinii a variat între 2 luni şi 8 ani.

Datele din literatură arată că procentul femeilor ce obţin o sarcină după tratamentul cu Bromocriptină este de peste 80% (8) ceea ce concordă cu datele obţinute la lotul studiat : toate cele 9 paciente care au dorit un copil au obţinut o sarcină.

Pe parcursul sarcinii 5 paciente au întrerupt administrarea agoniştilor dopaminergici (Bromocriptină, Parlodel), fără a se remarca semne de evolutivitate tumorală, 2 paciente au continuat tratamentul până în luna a IV-a. Administrarea Bromocriptinei în timpul sarcinii pare a fi lipsită de efecte negative atât asupra mamei cât şi a fătului, toate pacientele având nou-născuţi sănătoşi (1,10).

Supravegherea în perioada gravidităţii s-a făcut pe criterii clinice (sindromul tumoral) ştiut fiind faptul că dozările repetate ale prolactinei sau aprecierea câmpului vizual nu sunt necesare în acest scop (2).

Deşi literatura citează posibilitatea expansiunii tumorale pe parcursul sarcinii datorită impregnării estrogenice, la lotul studiat nu am remarcat apariţia simptomatologiei tumorale pe parcursul celor 9 luni, indiferent de dimensiunile adenomului (4,5).

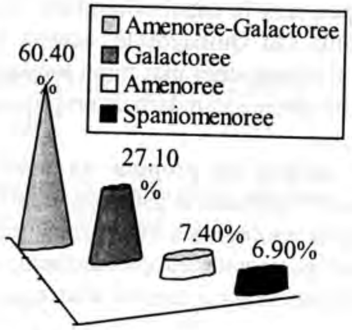


Fig. 1. Sindromul endocrin - frecvenţa simptomelor

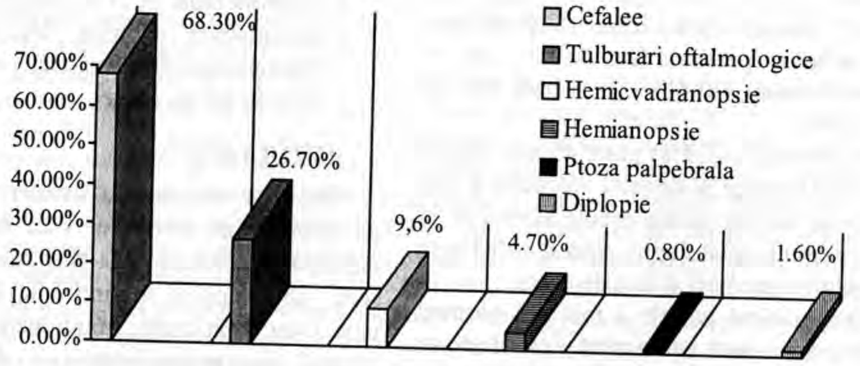


Fig. 2. Sindromul tumoral - frecvenţa simptomelor

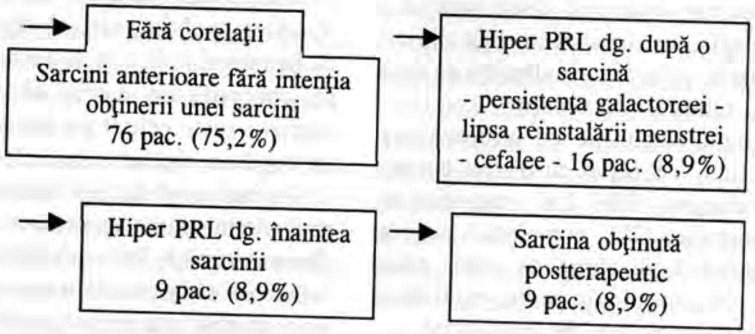

Fără corelaţii
Sarcini anterioare fără intenţia obţinerii unei sarcini 76 pac. (75,2%)
Hiper PRL dg. după o sarcină - persistenţa galactoreei - lipsa reinstalării menstrei - cefalee - 16 pac. (8,9%)
Hiper PRL dg. înaintea sarcinii 9 pac. (8,9%)
Sarcina obţinută postterapeutic 9 pac. (8,9%)

Fig. 3. Corelaţii hiperprolactinemie - sarcină.

La termen, 7 paciente au născut pe cale naturală, iar la 2 s-a efectuat operaţia de cezariană la cerere, toţi feţii fiind sănătoşi.

După naştere 3 femei au alăptat (33,3%), reapariţia simptomatologiei tumoralle fiind notată la 5 femei (55,5%), necesitând reluarea terapiei cu derivaţi de ergot. Eficienţa tratamentului arată că nu s-a produs o remisiune spontană a bolii (5).

DISCUŢII

În investigarea oricărei amenorei sau a infertilităţii feminine trebuie avută în vedere şi dozarea prolactinei serice, iar în cazul unor valori patologice se impune explorarea morfologică selară (radiografie, CT, RMN).

Infertilitatea din cadrul hiperprolactinemiei este reversibilă după tratament medical, iradiere sau terapie chirurgicală, după normalizarea valorilor prolectinei reinstaurându-se ciclurile ovulatorii, ceea ce creează premizele obţinerii unei sarcini.

Administrarea agoniştilor dopaminergici pare a fi lipsită de efecte nocive asupra produsului de concepţie, chiar în condiţiile continuării terapiei pe parcursul sarcinii.

Complicaţiile determinate de hiperestrogenia din sarcină (expansiunea tumorală şi/sau infarctizarea) sunt foarte rare, nejustificând investigarea imagistică periodică.

Prezenţa adenomului prolactinic nu constituie în sine indicaţii pentru operaţia cezariană, alegerea acesteia rămânând la latitudinea obstreticianului.

Postpartum simptomatologia poate reapărea, impunând reluarea tratamentului, cu remiterea acuzelor.

BIBLIOGRAFIE

1. Ahmed M., Macroprolactinomas with suprasellar extension effect of bromocriptine during one or more pregnancies, *Fertil Steril*, 1992, 58, 492-496.
2. Freeman R., Wenzer B., Silverstein M., Kuo D., Pregnancy - associated subacute hemorrhage into a prolactinoma resulting in diabetes insipidus, *Fertil Steril*, 1992, 58, 497-502.
3. Găleşanu C., Zbranca E., Hipofiza, in : *Endocrinologie. Ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine*, eds. Zbranca E., Ed. Polirom, Iaşi, 1999, 25-67.
4. Glayenor C.M., Kellz N. J., Hull M. G., Borderline hyperprolactinemie in infertile women; evaluation of the prolactin response to thyretropin rellasing hormone and double-blind placebo - controlled treatment with bromocriptine, *Gynecol Endocrinol*, 1987, 1, 373-378.
5. Molitch M.E., Pregnancy and the hyperprolactinemic woman, *New Engl J Med*, 1985, 312, 1362-1364.
6. Samaan N.A., Irayens M. E., Smith K., The effect of pregnancy patients with hyperprolactinemia, *Ann J Obstet Gynecol*, 1984, 148, 466-473.
7. Scherrer H., Turpin G., Darboes J., Gennes I., La grossesse et l'hypeprolactinemie, *Ann Med Int*, 1986, 137 (8), 621-626.
8. Speroff L., Glass R., Kase W., *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 5th ed., Ed. Wiliams and Wilkins, London, 1994, 685-700.
9. Stern J.M., Carter M., Nursing behaviour, prolactin and postpartum amenorrhea during lactation, *Clin Endocrinol*, 1986, 25, 247-251.
10. Turkaly I., Braun P., Krupp P., Surveillance of bromocriptine in pregnancy, *JAMA*, 1082, 247, 1589-1593.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

TEHNICI ŞI METODE

OSTEOSINTEZA CU ŞURUB DE COMPRESIE ÎN FRACTURILE TROHANTERIENE CONSIDERAŢII PE BAZA A 128 DE CAZURI OPERATE

O. Alexa, N. Georgescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica Ortopedie-Traumatologie

COMPRESSION HIP SCREW IN TROCHANTERIC FRACTURES. CONCLUSIONS BASED ON 128 CASES (Abstract): Compression hip screw is currently used in our department since 1998 and we operated 128 trochanteric fractures using DHS (Synthes) or Omega system (Howmedica-Stryker). We recommend the use of this implant in all stable fractures, most unstable fractures and we believe it is useless in reverse oblique trochanteric fractures. Best time for surgery seems to be the first or second day after admission. A preoperative planning must precede the surgery. We prefer the lateral approach of the hip with "L" type incision for vastus lateralis. For insertion of implant AO original technique was used. Mechanical complication occur only in unstable fractures but the failure rate was lower than for other implants. Patient with stable fractures were allowed full weight bearing immediately postoperative, this being delayed 6 weeks for patients with unstable fractures. We recommend compression hip screw as a very useful implant in trochanteric fractures. **Key words**: TROCHANTERIC FRACTURES, COMPRESSION HIP SCREW, DHS

Şuruburile de compresie au început să fie utilizate în tratamentul fracturilor trohanteriene încă din anii '50 dar abia în anii '70 modelul propus de Richards a cunoscut o largă răspândire. Şuruburile de compresie sunt implante formate din două piese: o placă ce se fixează cu şuruburi pe faţa externă a femurului, ce prezintă în partea superioară un manşon în unghi fix, şi un şurub ce poate aluneca în manşonul respectiv. Implantul rezistă la angulaţie dar permite scurtarea în axul şurubului de compresie. Există în lume multe firme ce produc implante bazate pe acest principiu dar cel mai larg utilizat este "Dynamic Hip Screw" (DHS) dezvoltat în Elveţia sub conducerea grupului AO.

Experienţa noastră se bazează pe 128 de cazuri în care s-au folosit două tipuri de implante relativ similare: DHS produs de Synthes (Elveţia) şi Omega produs de Howmedica-Stryker (SUA).

INDICAŢII

DHS este implantul ideal în fracturile trohanteriene stabile (15). În fracturile instabile, DHS este utilizat de un mare număr de autori (6) deşi există multiple studii ce promovează implante alternative (2, 15, 17).

În fracturile oblic inversate unii autori recomandă alegerea unui implant cu unghi mare (150°) pentru a evita interferarea cu focarul de fractură. Chiar în aceste condiţii implantul pătrunde foarte aproape de focarul de fractură şi este posibilă o extensie a acestuia. Alt dezavantaj este faptul că la nivelul focarului poate apare translaţia externă a fragmentului proximal în loc de compactare. Din aceste motive, în fracturile oblic inversate, DCS sau lama placă la 95° sunt recomandabile.

În clinica noastră, de aproximativ 2 ani, DHS sau Omega reprezintă prima opţiune în fracturile trohanteriene, excepţie făcând cele cu oblicitate inversată.

MOMENTUL OPERATOR

Ideal este ca intervenţia chirurgicală să fie efectuată la 24-48 ore. Studiile publicate (6) relevă o creştere a mortalităţii, atât în cazurile operate în ziua prezentării, cât şi în cele amânate peste 48 de ore. Într-un serviciu de urgenţă eficient, 24 de ore sunt suficiente pentru a evalua corect starea generală a bolnavului. Dacă există contraindicaţii legate de starea generală, ce pot fi rezolvate în câteva zile, intervenţia chirurgicală va fi amânată, reducerea şi fixarea fiind posibile chiar la 10-12 zile de la fractură.

Considerăm că ideal este ca în prima zi de la internare să efectuăm evaluarea pacientului şi la maxim 48 ore să urmeze intervenţia chirurgicală.

"PLANNING"-UL PREOPERATOR

"Planning"-ul se realizează pe radiografia şoldului sănătos, efectuată în rotaţie internă de 10°-15°. Există două folii transparente, una pentru a aprecia lungimea plăcii şi unghiul optim şi cealaltă pentru măsurarea lungimii şurubului de compresie.

"Planning"-ul preoperator corect efectuat poate reduce considerabil durata operaţiei.

ANESTEZIA

Anestezia spinală (rahianestezia) este prima opţiune în tratamentul chirurgical al fracturilor trohanteriene. Anestezia generală este indicată numai dacă există contraindicaţii ale rahianesteziei sau fracturi asociate ale membrelor superioare.

Oridecâteori este posibil, noi preferăm rahianestezia.

POZIŢIONAREA PACIENTULUI

Pacientul este plasat pe o masă de operaţie ortopedică, cu ambele membre fixate pe suporţi. Röentgen-televizorul va fi situat de partea fracturii şi poziţionat în aşa fel încât să se poată obţine imagini de faţă şi profil ale şoldului.

În absenţa unui Röentgen-televizor osteosinteza cu DHS este o aventură chirurgicală nerecomandabilă.

REDUCEREA FRACTURII

Scopul reducerii este obţinerea unei fracturi stabile. O fractură stabilă este o fractură care după reducere prezintă contact intern şi posterior între principalele fragmente (proximal şi distal) şi este capabilă să reziste tendinţei la varus şi translaţie.

Fracturile fără deplasare nu necesită reducere şi pacientul este plasat pe masa ortopedică cu membrul inferior în abducţie de 20°-30° şi rotaţie internă de 10°-15°. Această poziţie are rolul de a facilita inserţia implantului şi accesul Röentgen-televizorului pentru imaginile de faţă şi profil.

În cazul fracturilor deplasate, ideal este ca acestea să fie reduse anatomic prin manevre ortopedice, înainte de abordul chirurgical dar aceasta nu este totdeauna posibil.

Fracturile stabile se reduc prin abducţie, tracţiunea membrului în ax, şi rotaţie internă. Tracţiunea în ax se va face până la restaurarea unghiului cervicodiafizar. Varusul este inacceptabil dar 5-10° valgus sunt recomandabile. Rotaţia internă se va face iniţial până când membrul inferior ajunge în poziţie neutră. Dacă reducerea pe imaginea de profil nu este suficientă, se va continua rotaţia internă până la obţinerea reducerii. Numai în situaţii excepţionale reducerea fracturilor stabile se obţine prin rotaţie externă.

Fracturile instabile se reduc prin tracţiune în ax şi rotaţie internă sau externă, sub control Röentgen-Tv. Se pare că integritatea părţilor moi ce solidarizează posterior fragmentele principale proximal şi distal determină dacă reducerea se obţine în rotaţie

TABELUL I
Tipuri de rotaţie folosite la reducerea fracturii trohanteriene

	poziţie neutră	rotaţie internă	rotaţie externă
fracturi stabile	48%	44%	8%
fracturi instabile	50%	25%	25%

internă sau externă (1). Reducerea anatomică nu se obţine totdeauna prin manevre ortopedice şi în aceste situaţii va fi corectată intraoperator. Dacă reducerea anatomică este instabilă, se poate alege o tehnică de reducere în poziţie neanatomică dar stabilă. Bannister (1) constată pe un lot de 154 de fracturi trohanteriene că reducerea s-a obţinut prin următorul tip de rotaţie (tabelul I)

Considerăm că reducerea fracturii are o importanţă deosebită şi multe eşecuri se datorează unei reduceri inadecvate, indiferent de metoda de fixare aleasă.

ABORDUL

Pentru osteosinteza cu şurub de compresiune se foloseşte abordul extern al şoldului. Se face o incizie de 15-20 cm (în funcţie de dimensiunile implantului ales) ce începe de la vârful marelui trohanter şi se continuă distal, pe faţa externă a coapsei, eventual 1-2 cm posterior. Se incizează pielea şi ţesutul celular subcutanat după care în plagă apare fascia lata şi, la polul proximal, anterior, tensorul fasciei lata. Fascia lata se incizează distal apoi, cu foarfecele, se prelungeşte incizia proximal şi se curbează uşor posterior pentru a evita secţionarea fibrelor tensorului. Fascia este retractată anterior şi posterior şi în plagă apare muşchiul vast extern cu inserţia sa de pe baza marelui trohanter. Cu electrocauterul se secţionează transversal inserţia muşchiului vast extern iar apoi fascia musculară este secţionată longitudinal la 0,5cm de linia aspră. Dacă incizia longitudinală a vastului extern ar fi mai anterioară, separând tranşe egale, partea posterioară a muşchiului ar rămâne denervată. Disecţia muşchiului vast extern se face cu deosebită atenţie ligaturând arterele perforante întâlnite. Dacă perforantele nu sunt identificate şi ligaturate ele se pot retracta după linia aspră şi sângera în continuare. După disecţia vastului extern acesta este ridicat anterior. Grupul AO consideră că secţionarea inserţiei vastului extern este prea traumatică şi trebuie rezervată situaţiilor excepţionale (15).

Noi folosim cu predilecţie abordul cu secţionarea inserţiei vastului extern şi considerăm superioară această tehnică deoarece permite un abord mai larg.

TEHNICA DE INSERŢIE A DHS

Fractura se stabilizează provizoriu cu 2 broşe plasate superior, ce nu vor interfera cu şurubul de compresie. Se plasează broşa de anteversie pe faţa anterioară a colului. Broşa ghid se introduce sub un unghi predeterminat în centrul capului pe faţă şi profil, vârful broşei ajungând până în ţesutul subcondral. Se măsoară lungimea şurubului care va ajunge la 10mm de ţesutul subcondral la pacienţii vârstnici (osteoporotici) şi la 5 mm în cazul pacienţilor tineri. Se forează canalul cu burghiul triplu, se tarodează şi se introduce şurubul. Apoi se montează placa ce va cuprinde în manşon coada şurubului. Impactarea se face prin lovire cu impactorul sau cu şurubul de compactare ce poate fi utilizat numai la pacienţi tineri, fără osteoporoză.

Pentru inserţia DHS noi folosim tehnica originală recomandată de grupul AO (15).

"ACCESORII"

În cazul fracturilor cu cominuţie importantă poate fi folosit un şurub de blocaj ce transformă DHS într-un implant rigid, fără posibilitatea alunecării. La 10-12 săptămâni şurubul de blocaj poate fi scos permiţându-se astfel compactarea. În prezenţa cominuţiei marelui trohanter, se poate utiliza placa de stabilizare a marelui trohanter ce permite osteosinteza marii tuberozităţi.

COMPLICAŢII

Complicaţiile fracturilor trohanteriene tratate prin osteosinteză sunt următoarele. Mortalitatea se ridică la 13% la 3 luni şi 22% la un an (1) fiind dependentă de status-ul fiziologic al pacienţilor şi mai puţin de implantul utilizat. Infecţiile postoperatorii nu depăşesc 1% iar necroza aseptică a capului femural este excepţională. Kyle (10) consideră că riscul pseudartrozei este de 10% deşi un mare număr de alţi autori situează această complicaţie în jurul cifrei de 3-5%.

Complicaţiile mecanice, specifice utilizării şuruburilor de compresie variază între 5 şi 10%, sunt foarte rare în fracturile stabile fiind caracteristice fracturilor instabile unde procentul eşecurilor mecanice este de 10%-15% (tabelul II) Aceste complicaţii sunt reprezentate de: penetrarea şurubului în partea superioară a capului cu colaps în varus; penetrarea şurubului în articulaţie, fără varus; smulgerea plăcii de la nivelul diafizei; detaşarea şurubului din manşonul plăcii; ruperea şurubului.

TABELUL II
Incidenţa complicaţiilor mecanice după osteosinteza cu DHS

	Complicaţii mecanice (%)
Baumgaertner, 1998 (1)	2,9
Watson, 1998 (15)	0*, 14**
Kyle, 1993 (10)	10
Bridle, 1991 (3)	6
Davis, 1990 (5)	0*, 13**
Hornby, 1989 (8)	11
Heyse -Moore, 1983 (7)	0*, 14**
Laskin, 1979 (12)	0
Jensen, 1978 (9)	5,3**
Mulholland, 1972 (13)	4,8
Clawson, 1964 (4)	5,2* 11,5**

* fracturi stabile **fracturi instabile

Complicaţiile mecanice constatate de noi au constat numai în varizarea fracturii şi penetrarea superioară a implantului. Cauzele acestor eşecuri au fost osteoporoza, plasarea superioară a şurubului sau alegerea unui şurub prea scurt, plasat la o distanţă de peste 20 mm de spaţiul articular.

CONDUITA POSTOPERATORIE

Postoperator majoritatea autorilor recomandă drenaj 36-48 ore, antibioterapie profilactică şi profilaxia trombozei venoase profunde. De a doua zi pacientul poate sta în şezut după care se va mobiliza cu cârje sau cadru de mers, în funcţie de starea sa generală. Referitor la momentul şi greutatea sprijinului pe membrul inferior operat acestea depind de tipul fracturii, gradul de osteoporoză şi stabilitatea fixării apreciată intraoperator.

Conduita noastră este următoarea: în cazul fracturilor stabile permitem pacientului reluarea mersului cu sprijin cât poate suporta din a treia zi postoperator. În cazul fracturilor instabile mersul începe la 6 săptămâni cu sprijin parţial şi la 12 săptămâni cu sprijin total iar în cazul fracturilor deosebit de cominutive, cu o fixare precară, mersul cu sprijin este autorizat după apariţia calusului radiologic (la 3-4 luni).

CONCLUZII

Osteosinteza cu DHS în fracturile trohanteriene este o tehnică relativ facilă, indicată în toate fracturile stabile şi în majoritatea celor instabile. Utilizarea largă în lume a acestui tip de implant a demonstrat în timp obţinerea unor rezultate superioare altor implante. Considerând şi preţul de cost moderat al acestui implant credem că această tehnică trebuie să facă parte din arsenalul terapeutic al oricărui serviciu de traumatologie.

BIBLIOGRAFIE

1. Bannister G.C., Gibson A.G.F., Ackroyd C.E., Brief reports. The closed reduction of trochanteric fractures, *J Bone Joint Surg*, 1990, 72B, 2, 317.
2. Baumgaertner M.R., Curtin S.L., Lindskog D.M., Intramedullary versus extramedullary fixation for the treatment of the intertrochanteric hip fractures, *Clin Orthop Rel Res*, 1998, 348, 87-94.
3. Bridle S.H., Patel A.D., Bircher M., Calvert P.T., Fixation of intertrochanteric fractures of the femur, *J Bone Joint Surg*, 1991, 73B, 2, 330-334.
4. Clawson D.K., Trochanteric fractures treated by the sliding screw plate fixation, *J Trauma*, 1964, 4, 736-739.
5. Davis T.R., Sher J.L., Horsman A., Simpson M., Porter B.B., Checketts R.G., Intertrochanteric femoral fractures. Mecanical failure after internal fixation, *J Bone Joint Surg*, 1990, 72B, 1, 26-31.
6. DeLee J.C., Fractures and dislocation of the hip, in: *Fractures in adults*, eds. Rockwood C.A., Green D.P., Ed. Lippincott-Raven, New York, 1996, 214-257.
7. Heyse-Moore G.H., MacEachern A.G., Jameson-Evans D.C., A comparison of the Richards screw-plate with the Jewett nail-plate, *J Bone Joint Surg*, 1983, 65B, 3, 262-267.
8. Hornby R., Grimley-Evans J., Vardon V., Operative or conservative treatment for trochanteric fractures of the femur, *J Bone Joint Surg*, 1989, 41B, 4, 619-623.
9. Jensen T.S., Tondewald E., Mossing N., Unstable trochanteric fractures treated with the sliding screw-plate system, *Acta Orthop Scand*, 1978, 49, 392-396.
10. Kyle R.F., Fractures of the hip, in: *Fractures and dislocations*, eds. Gustiolo R.B., Kyle R.F., Templeman D.C., Ed. Mosby, New York, 1993, 783-795.
11. Laros G.S., Intertrochanteric fractures, in: *Surgery of the musculoskeletal system*, eds. McCollister Evarts C., Ed. Churchill-Livingstone, Londra, 1990, 2635-2651.
12. Laskin R.S., Gruber M.A., Zimmerman A.J., Intertrochanteric fractures of the hip in the eldery: a retrospective analysis of 236 cases, *Clin Orthop*, 1979, 141, 188-195.
13. Mulholland R.C., Gunn D.R., Sliding screw plate fixation of intertrochanteric femoral fractures, *J Trauma*, 1972, 12, 581-586.
14. Müller M.E., Allgöwer M., Schneider R., Willenegger H., *Manual of internal fixation*, Ed. Springer-Verlag, Berlin, 1991.
15. Rüedi T.P., Murphy W.M., *AO Principles of fracture management*, Ed. Thieme, Geneva, 2000.
16. Sisk T.D., Fractures of lower extremity, in: *Campbell's Operative Orthopaedics*, eds. Crenshaw A.H., Ed. Mosby, New York, 1987.
17. Watson J.T., Moed B.R., Cramer K.E., Karges D.E., Comparison of the compression hip screw with the Medoff sliding plate for intertrochanteric fractures, *Clin Orthop Rel Res*, 1998, 348, 79-86.

NOUTATE

NIFEDIPINA - EFECT DRAMATIC IN CANCERUL DE COLON METASTATIC CU DEFECT AL GENEI DE REPARARE A ERORILOR TIP "MISMATCH" ALE ADN-ULUI

Celulele neoplazice care prezintă defecte ale genei de reparare a erorilor ADN de tip "mismatch" prezintă rezistenţă la o mare parte a drogurilor chimioterapice folosite în practica oncologică. Autorii prezintă cazul unui pacient cu cancer de colon ereditar non-polipozic metastatic, care a înregistrat un răspuns complet după un tratament cu doze mari de nifedipină. Acest răspuns la un inhibitor al canalelor de calciu a sugerat autorilor posibilitatea ca medicamentele care interferă cu transducţia celulară să prezinte un potenţial terapeutic în astfel de situaţii, sugerând aprofundarea studiilor pe pacienţi selectaţi. (Yang J.L., Friedlander M.L., Effect of nifedipine in metastatic colon cancer with DNA mismatch repair gene defect, *Lancet*, 2001, 357 (9270), 1767-1768)

G. Dimofte

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 4

METODA PURTĂTORULUI MAGNETIC - O PERSPECTIVĂ ÎN TRATAMENTUL ANTITUMORAL

Gh. Iacob[1], **Al. D. Ciochină**[2], **O. Bredeţean**[2]
1 Institutul Naţional de Cercetare-Dezvoltare pentru Fizică Tehnică - IFT Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie «Gr. T. Popa» Iaşi
2 Facultatea de Bioinginerie Medicală

MAGNETIC CARRIER METHOD - AN EXPECTATION FOR ANTITUMORAL THERAPY (Abstract): In order to enhance antineoplastic agents efficiency new therapy methods were developed one of which being magnetic targeted chemotherapy (MTC). MTC method consists in a permanent or reversible selective binding of highly magnetic particles (carriers) with drugs, antibodies et.al., followed by targeting or adhesion of these complexes to the tumor using an external magnetic field. At this early stage of targeting tumors with magnetic particles, there are reasons to be optimistic. **Key words**: MAGNETIC CARRIER, MAGNETIC DRUG TARGETING, TUMOR THERAPY, LEUKEMIA THERAPY

Chimioterapia anticanceroasă convenţională înseamnă administrarea unei cantităţi mari de medicament şi expunerea ţesuturilor sănătoase la potenţial efecte citotoxice, aspect devine mai evident cu cît indicele terapeutic este mai redus. În ultimii 20 de ani s-au făcut eforturi deosebite pentru a introduce în practica medicală localizarea locoregională a agenţilor antitumorali, realizîndu-se cercetări privind concentrarea medicamentelor cu ajutorul antigenelor sau prin încapsulare în lipozomi (13, 19).

Cercetări relativ recente abordează tratamentul antitumoral prin utilizarea unor noi metode de vectorizare, între care şi metoda "purtătorului magnetic" (PM).

Esenţa tehnicii PM constă în ataşarea selectivă - permanentă sau reversibilă - de o microparticulă cu moment magnetic mare ("purtătorul") a unor entităţi care nu prezintă proprietăţi magnetice intrinseci (celule, microorganisme, anticorpi, antigene sau diverse alte substanţe) şi vectorizarea magnetică a complexelor obţinute (11, 14, 23).

Tipurile uzuale de PM sînt reprezentate de particule foarte fine de material puternic magnetic, obţinute prin procedee chimice sau fizice. Biocompatibilitatea PM se obţine prin procedee variate de acoperire, în ultimul timp fiind aplicate şi tehnici de înglobare a materialului magnetic în polimeri ce devin astfel "magnetici" (chitină, alginat, tirozinază, chitosan, peroxidază etc. "magnetice") (5, 9, 12, 23).

Succesul metodei PM depinde în mare măsură de natura legăturii dintre purtător şi "specia ţintă": legătura poate fi de natură electrostatică sau de bioafinitate (în cazul particular al separării magnetice a celulelor). "Specia ţintă" este materialul ce se doreşte a fi fixat de PM. Modalităţile tehnice de complexare cu "specia ţintă" depind de dimensiunile şi de tipul PM (4, 12).

Distingem două mari categorii de PM studiaţi pentru utilizarea în terapia antitumorală: *particule disperse (pudre magnetice)* şi *particule în dispersie coloidală stabilă (fluide magnetice)* (13).

PM sub formă de particule disperse. *Microsferele magnetice* sunt realizate prin acoperirea unui miez magnetic (fier pur, magnetită, ferită, nichel etc.) cu straturi polimerice. Ele pot complexa agentul activ (medicament, anticorp, radioizotop) intra- sau extracorpuscular. Au dimensiuni cuprinse între 1 μm şi 250 μm (8).

Particulele fier-carbon sunt particule fine, cu un miez feromagnetic acoperit cu un strat fin de carbon. Mărimea particulelor este cuprinsă între 0,01 μm şi 1 μm. Faza carbonică poroasă oferă o suprafaţă specifică mare, acest PM fiind un excelent adsorbant. Miezul feromagnetic permite ghidarea sau aglomerarea în câmpuri magnetice de intensitate relativ scăzută (17).

Magnetolipozomii constituie o categorie particulară de PM. În compartimentele lor lipozomii reţin ioni, medicamente, peptide, proteine, virusuri, bacterii *şi particule magnetice.* Aceste substanţe pot fi înglobate în domeniile hidrofobe sau în cele hidrofile (fig.1) (2, 11, 18, 20).

Nanoparticulele magnetice se obţin prin metode chimice din compuşi pe bază de fier, după care sunt acoperite cu diverşi polimeri (gelatină, dextran, polilactide, cianoacrilat ş.a.). Experimentele au arătat că nanoparticulele au capacitate de înglobare a "speciilor ţintă" similară cu a magnetolipozomilor, fiind mai stabile *in vivo* (6, 23).

PM sub formă de fluide magnetice (ferofluide). Ferofluidul poate fi considerat ca un sistem „compactat" de PM interdependenţi. Fluidele magnetice sunt suspensii coloidale stabile de particule feromagnetice, ferimagnetice sau superparamagnetice. Prin acoperire cu unul sau mai multe straturi de molecule polare (stabilizant), particulele capătă sarcină electrică ce creează forţe electrostatice repulsive împiedicînd aglomerarea lor. Ferofluidul are două avantaje faţă de purtătorii magnetici dispersaţi : o capacitate mai mare de încorporare şi o stabilitate mai bună *in vivo.* Înglobarea mai eficientă a agentului terapeutic se explică prin pătrunderea şi fixarea moleculelor acestuia printre şi/sau de moleculele ferofluidului (1, 13, 23).

Cercetările privind posibilitatea aplicării metodei purtătorului magnetic în medicină sunt concentrate pe terapia antineoplazică în încercarea de a diminua dezavantajele terapiei clasice. Tratamentul antitumoral cu PM a fost aplicat cu succes pe diferite tipuri de tumori (studii preclinice şi clinice).

TRATAMENTUL TUMORILOR SOLIDE

PM cuplaţi cu diverse substanţe pot fi vectorizaţi cu ajutorul câmpurilor magnetice neomogene externe, mai mult sau mai puţin intense, funcţie de volumul miezului magnetic, susceptibilitatea magnetică, viteza de dragare sanguină (dependentă în principal de diametrul hidrodinamic al PM) ş. a. (12, 13, 22).

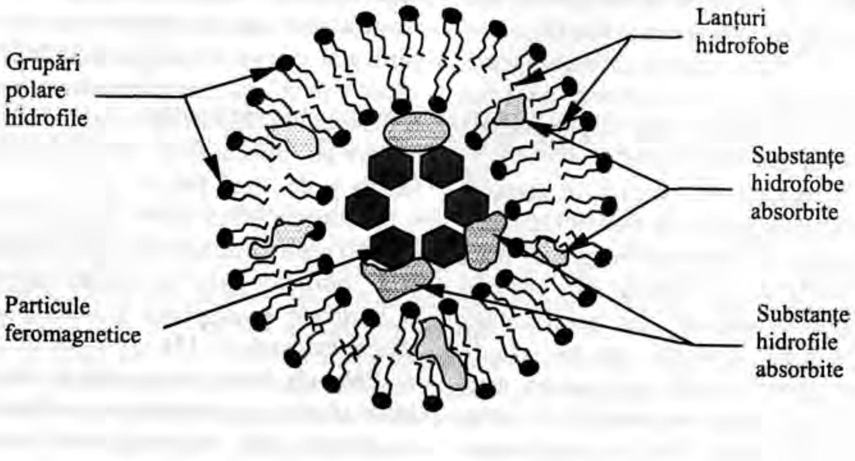


Fig. 1 Structura unui magnetolipozom

Chimioterapicele pot fi ataşate pe suprafaţa sau înglobate în PM. În vectorizarea magnetică a medicamentelor distingem trei etape : realizarea complexului magnetic reversibil, alcătuit din purtător şi medicamentul antitumoral ("medicament magnetic") ; administrarea intravenoasă a complexului simultan (sau nu) cu aplicarea unui câmp magnetic concentrat spre tumoră ; eliberarea locoregională a agentului antitumoral.

Kuznetsov et al. (17) au experimentat tratamentul cu carminomicina-PM (tip fier-carbon), pe şobolani cu tumori de tipul carcinosarcom Walker, sarcom M sau sarcom 45. S-a observat realizarea unei concentrări a medicamentului în tumoră la şobolanii trataţi cu adsorbanţi magnetici direcţionaţi în câmp magnetic extern comparativ cu localizarea medicamentului în ficat la animalele tratate cu adsorbanţi magnetici nedirecţionaţi. S-a constatat că procesul de aglomerare al particulelor este mai intens în arteriole şi în capilare unde se realizează *embolii.* Determinările efectuate au confirmat că în aria tumorală se menţine o concentraţie stabilă de citostatic timp de 7 zile, în timp ce concentraţiile medicamentului în alte organe şi ţesuturi sunt minime.

Cu purtători fier-carbon, aceiaşi autori au efectuat teste clinice pe pacienţi cu tumori mari, metastazate. Din treisprezece cazuri, cinci au prezentat remisiune totală, iar şase regresii semnificative ale tumorii. A fost pus în evidenţă drenajul limfatic al complexului PM-medicament, cu persistenţa acţiunii citostatice, comportament ce are o importanţă deosebită, contribuind la reducerea diseminării metastatice.

Eliberarea controlată a medicamentului încorporat în magnetolipozomi a fost studiată de Babicova M. et al. (2). Controlului eliberării locale a medicamentului s-a efectuat folosind un colorant înglobat în magnetolipozomi şi raze laser având lungimea de undă identică cu cea a benzii de absorbţie a colorantului. Mecanismul de eliberare are la bază energia laser absorbită de particulele de magnetită care îşi cresc temperatura pînă la atingerea valorii critice necesară tranziţiei de fază gel-cristal lichid.

Chimioterapia prin ţintire magnetică cu ajutorul ferofluidelor a fost abordată în cercetări preclinice şi în cîteva studii clinice, ferofluidele fiind cuplate cu mitoxantronă, epirubicină, paclitaxel ş. a. (13).

Eficacitatea antitumorală a unui complex *ferofluid-mitoxantronă* a fost experimentată pe şobolani albi, purtători de carcinom VX2 cu celule scuamoase (1). Particulele nanometrice ale ferofluidului acoperite cu amidon (diametrul hidrodinamic al particulei aprox. 100 nm) au legat mitoxantrona prin grupări fosfat. Concentrarea ferofluidului în ţesutul tumoral, după vectorizarea magnetică, a fost dovedită prin IRM (imagine prin rezonanţă magnetică). Remisiunea completă s-a obţinut utilizînd doar 20% din doza uzuală, în absenţa efectelor adverse constatate în terapia clasică (leucocitopenie, tulburări gastrointestinale ş.a.). Nu s-a înregistrat nici un semn clinic sau histopatologic de recidivă a tumorii pe o durată de observaţie de 3 luni ; în plus, după această perioadă, s-a constat şi absenţa ferofluidului în ţesuturi. Fără vectorizare magnetică s-a constat creşterea dimensiunii tumorii şi metastazare după 30 zile la lotul martor. Eficacitatea ridicată a tratamentului antitumoral cu ferofluid complexat cu mitoxantronă a sugerat că acesta ar putea fi util şi pentru administrarea altor agenţi antitumorali : radionuclizi, anticorpi specifici ş.a.

Eficacitatea antitumorală a unui ferofluid purtător de *epirubicină* a fost abordată în studii preclinice şi apoi pe un lot de pacienţi cu tumori solide (cancer de sîn metastatic, condrosarcom, carcinom de glandă parotidă, carcinom de hipofaringe, sarcom Ewing şi histiocitom malign), la care chimioterapia standard a eşuat (19). S-a utilizat un ferofluid cu particule de Fe_3O_4 acoperite cu anhidroglucoză ca stabilizator şi adsorbant reversibil, obţinându-se remisiuni ale tumorilor la concentraţii mici de chimioterapic, comparativ cu tratamentul fără localizare magnetică. În studiul clinic, epirubicina "magnetică" a fost administrată în perfuzie timp de 15 minute, aplicându-se concomitent câmpul magnetic pe o durată de 120 minute. Nu s-au înregistrat modificări ai parametrilor hemodinamici în timpul sau după adminstrarea dozelor de ferofluid-test şi nici în timpul sau după vectorizarea magnetică a citostaticului.

Studiul a evidenţiat că: anhidroglucoza introdusă în ferofluid permite legarea chemoabsorbtivă a citostaticului; desorbţia agentului antitumoral din ferofluid este dependentă de pH, osmolaritate şi temperatură; eficacitatea tratamentului este condiţionată de timpul de desorbţie al medicamentului.

Deşi rezultatele au fost încurajatoare în ceea ce priveşte toleranţa şi aplicabilitatea metodei, s-a constatat că sunt necesare îmbunătăţiri ale metodei cum ar fi folosirea unor ferofluide cu particule mai mari (în scopul măririi capacităţii de legare şi transport), aplicarea unor câmpuri magnetice mai intense ş.a.

Radioterapia cu radionuclizi vectorizaţi magnetic. Radioterapia externă locoregională prezintă inconvenientul că afectează ţesuturile şi organele vecine tumorii. Iradierea selectivă a tumorii este posibilă prin tehnica PM: radioizotopii ataşaţi pe purtători magnetici pot fi transportaţi şi/sau localizaţi prin aplicarea câmpurilor magnetice în zona de interes; emisia radioactivă se produce doar intratumoral (până la o distanţă fixă dependentă de tipul de emisie al radioizotopului) sau cel mult în imediata vecinătate (fig. 2).

Studiile efectuate cu microsfere magnetice cuplate ^{90}Y au permis elaborarea unor metode de tratament pentru tumorile mici solide, tumorile reziduale (în urma ablaţiei chirurgicale) sau pentru tumorile greu accesibile prin tehnicile convenţionale. Dirijarea şi concentrarea se realizează în câmpuri magnetostatice generate de magneţi permanenţi NdFeB sau de electromagneţi cu piese polare speciale (8, 10).

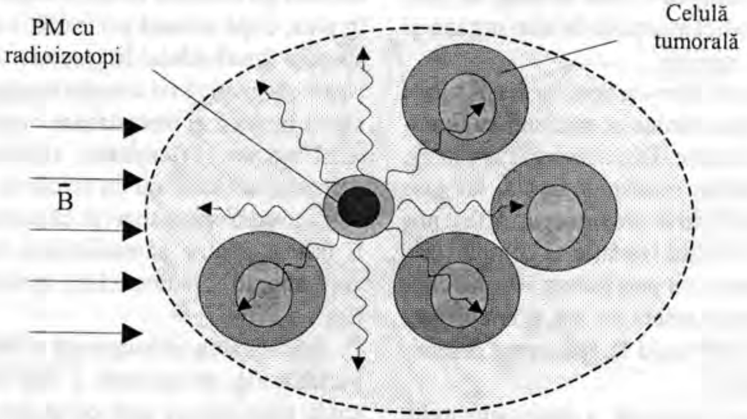


Fig. 2 Principiul radioterapiei intratumorale prin tehnica PM

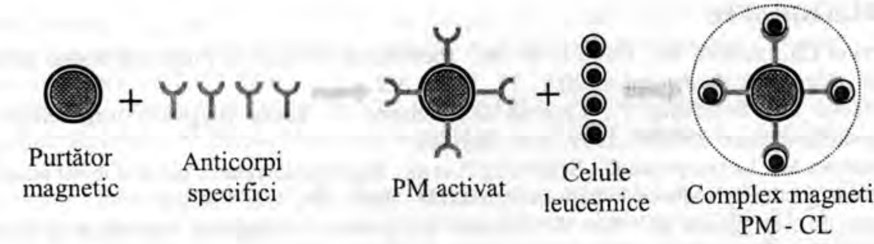


Fig. 3 Schema unui lanţ procedural pentru formarea complexului purtător magnetic – celulă leucemică.

TRATAMENTUL LEUCEMIILOR CRONICE

Metoda PM se poate aplica în tratamentul leucemiilor cronice, printr-un lanţ procedural ce cuprinde trei etape (fig. 3): *"activarea"* PM prin cuplarea cu anticorpi antitumorali specifici; *formarea complexului* "PM activat"-celulă leucemică, cu proprietăţi magnetice; *izolarea complexelor* prin separare în gradient înalt de câmp magnetic (HGMS) (7, 12, 21).

HIPERTERMIA INDUSĂ MAGNETIC

Chimioterapia prin vectorizare magnetică poate fi asociată cu hipertermia indusă magnetic. Cunoscută ca *hipertermie cu fluid magnetic* (*Magnetic Fluid Hyperthermia* - MFH), această terapie se bazează pe creşterea temperaturii particulelor (indusă de absorbţia de energie electromagnetică) în câmpuri magnetice alternative. Prin aplicarea unui câmp de frecvenţă relativ înaltă (0,5-10 MHz) şi intensitate relativ scăzută (1,6-13 kA/m) pe o perioadă de timp determinată (2-4 ore) se obţine creşterea temperaturii intratumorale până la 47°C, suficientă pentru distrugerea celulelor (fig. 4) (3, 15, 16).

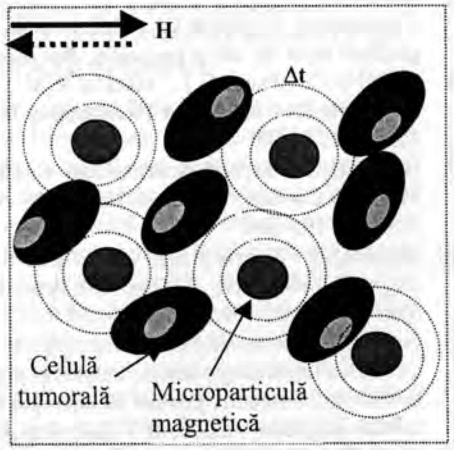


Fig. 4 Principiul hipertermiei intratumorale indusă magnetic

S-a constatat că ferofluidele au o rată de absorbţie a energiei mai mare decât particulele disperse, deoarece numărul ridicat de particule nanometrice din ferofluid produc o energie depozitată uniform înăuntrul volumului şi nu un număr distinct de surse de încălzire. Metoda (MFH) a fost testată pe adenocarcinoame (carcinomul de prostată), tumori cerebrale (glioblastom), tumori reziduale (16).

CONCLUZIE

Cercetările în domeniul terapiei antitumorale cu purtători magnetici, deşi sunt în fază de clarificări teoretice şi experimentale, se anunţă ca o alternativă încurajatoare acolo unde terapia clasică se dovedeşte ineficientă.

BIBLIOGRAFIE

1. Alexiou Ch., Arnold W., Hulin P. et. al., Therapeutic efficacy of ferrofluid bound anticancer agent, *Magnetohydrodynamics*, 2001, 37, 3, 318-322.
2. Babicova M., Sourivong P., Chorvat D., Babinec P., Laser triggered drug release from magnetoliposomes, *JMMM*, 1999, 194, 163-166.
3. Babincova M., Leszczynska D., Sourivong P. et al., Superparamagnetic gel as a novel material for electomagnetically induced hypertermia, *JMMM*, 2001, 225, 1-2, 109-112.
4. Bosnes M., Deggerdal A., Rian A., Korsnes L., Larsen F., Magnetic Separation in Molecular Biology, in: *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*, Ed. Plenum Press, New York, 1997, 269-285.
5. Broomberg J., Gelinas S., Finch J.A., Xu Z., Review of Magnetic Carrier Technologies, *Magnetic and Electrical Separation*, 1998, 9, 169-188.
6. Bulte J.W.M., Brooks R.A., Magnetic nanoparticles as contrast agents for MR imaging, in: *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*, Ed. Plenum Press, New York, 1997, 527-543.
7. Ciochină Al. D., Iacob Gh., Rezlescu N., Obţinerea de masă eritrocitară prin metoda separării în gradient înalt de câmp magnetic, *Rev Med Chir*, 2000, 104, 3, 151-155.
8. Hafeli U.O., Pauer G.J., Macklis R.M., Treatment of Mouse Tumors with Radioactive Magnetic Microspheres: Model for Intracavitary Radio-therapy, *Pr Intern Symp Control Rel Bioact Mater*, 1995, 22, 89-90.
9. Hafeli U.O., Second International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, Cleveland USA 1998 - Conference Report, *Magnetic and Electrical Separation*, 1999, 9, 191-194.
10. Hafeli U.O., Sweeney S.M., Beresford B.A., Humm J.T., Macklis R.M., Effective targeting of magnetic radioactive Y-90-microspheres to tumor cels by an externally applied magnetic field, *Nucl Med Biol*, 1995, 22, 147-155.
11. Iacob Gh., Bredeţean O., Ciochină Al. D., Modalităţi actuale de separare prin tehnici magnetice a compuşilor biologic activi, celulelor şi agenţilor patogeni, *Rev Med Chir*, 2001, 105, 1, 69-75.
12. Iacob Gh., Cercetări privind tratamentul leucemiilor şi a tumorilor maligne prin metoda "purtătorului magnetic", 2000, IFT Iaşi, *Rap grant B.5*.
13. Iacob Gh., Cercetări privind tratamentul leucemiilor şi a tumorilor maligne prin metoda "purtătorului magnetic", 2001, IFT Iaşi, *Rap grant A.5*.
14. Iacob Gh., Ciochină Al. D., Perspective privind separarea componentelor sângelui uman şi tratarea tumorilor canceroase prin metode magnetice, *Rev Med Chir*, 1999, 103, 3-4, 230-235.
15. Jordan A., Wust P., Scholz R., Faehling H., Krause J., Felix R., Magnetic fluid hypertermia, in: *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*, Ed. Plenum Press, New York, 1997, 569-595.
16. Jordan A., Scholz R., Maier-Hauff K.et.al., Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hypertermia, *JMMM*, 2001, 225, 1-2, 118-126.
17. Kuznetsov A.A., Harutyunyan A.R., Dobrinsky E.K. et al., Ferro-carbon particles: Preparation and Clinical Applications, in: *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*, Ed. Plenum Press, New York, 1997, 379-389.
18. Kuznetsov A.A., Filippov V.I., Alyautdin R.N., Torshina N.L., Kuznetsov O.A., Application of magnetic liposomes for magnetically guided transport of muscle relaxants and anti-cancer photodynamic drugs, *JMMM*, 2001, 225, 95-100.
19. Lubbe A.S., Bergemann C., Selected preclinical and first clinical experiences with magnetically targeted 4'-epidoxorubicin in patients with advanced solid tumors, in: *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*, Ed. Plenum Press, New York, 1997, 457-480.

20. Muller-Schulte D., Fusl F., Lueken H., De Cuyper M., A new AIDS therapy approach using magnetoliposomes, in *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*, Plenum Press,New York,1997,517-526.
21. Richards A.J., Roath O.S., Smith R.J.S., Watson J.H.P., The Mechanisms of High Gradient Magnetic Separation of Human Blood and Bone Marrow, *IEEE Transactions on Magnetics*,1996, (32), 2, 459-470.
22. Rezlescu N., Bădescu V., Bradu E.B., Iacob Gh., Separarea magnetică de ordinul I, in: *Principiile separării magnetice a materialelor*, Ed. Academiei Române, Bucureşti, 1984, 32-74.
23. Safarik I., Safarikova M., Overviw of Magnetic Separations Used in Biochemical and Biotechnological Applications, in *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*, Plenum Press,New York,132-144, 1997.

NOUTĂŢI

EFICACITATEA TRATAMENTULUI MEDICAL ŞI A PROCEDEELOR CHIRURGICALE ANTIREFLUX ÎN PREVENIREA METAPLAZIEI BARRETT LA PACIENŢII CU REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN.

Studiul încearcă o evaluare a riscului de dezvoltare a esofagului Barrett la pacienţii cu reflux gastro-esofagian, în condiţiile unui tratament medical. Sunt evaluaţi prospectiv 83 de pacienţi cu reflux şi forme medii de esofagită, trataţi continuu cu inhibitori de pompă de protoni şi cisapride. Au fost acceptaţi în studiu doar pacienţi la care terapia medicamentoasă a controlat eficient simptomatologia de reflux şi esofagita. S-a evaluat riscul de dezvoltare a metaplaziei Barrett, pacienţii fiind urmăriţi o perioadă de 2 ani, iar rezultatele au fost comparate cu cele ale unui grup de 42 de pacienţi la care s-a efectuat un procedeu antireflux. Rezultatele au arătat o incidenţă a metaplaziei Barrett de 14,5% în grupul tratat medicamentos, în timp ce în grupul martor nu s-a întâlnit nici un caz. Autorii ajung la concluzia că tratamentul chirurgical antireflux este superior faţă de cel medical în ce priveşte prevenirea apariţiei esofagului Barrett. Astfel pacienţii cu reflux asociat unui sfincter esofagian inferior hipoton şi cei cu peristaltică esofagiană deficitară trebuie operaţi, chiar în formele cu esofagită medie (Wetscher G.J. et al., Efficacy of medical therapy and antireflux surgery to prevent Barrett's metaplasia in patients with gastroesophageal reflux disease, *Ann Surg*, 2001, 234 (5), 627-632).

G. Dimofte

CISAPRIDE NU ARE NICI UN EFECT ASUPRA MOTILITĂŢII ESOFAGIENE LA PACIENŢII CU BOALA DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN

Cisapride nu are efecte dovedite asupra mecanismelor motorii implicate în patogenia bolii de reflux gastro-esofagian. Un grup de cercetători din Suedia au evaluat, în cadrul unui studiu efectuat pe 30 de pacienţi diagnosticaţi cu boală de reflux gastro-esofagian, efectele cisapridului asupra funcţiei motorii esofagiene. Acestor pacienţi li s-au administrat, timp de 4 săptămâni, comparativ cu placebo, două doze zilnice de 20 mg de cisapride. Bolnavii au fost evaluaţi anamnestic, manometric, pH-metric şi pentru clerance-ul acid esofagian atât iniţial cât şi după 4 şi respectiv 8 săptămâni. În pofida nivelelor plasmatice adecvate ale medicamentului, s-a constatat că acesta nu influenţează nici presiunea bazală a sfincterului esofagian inferior şi nici numărul de relaxări tranzitorii sfincteriene induse de distensia gazoasă a stomacului. Deşi cisapride a fost considerat un medicament ce ameliorează simptomatologia bolii de reflux precum şi leziunile de esofagită, studiul de faţă nu a reuşit să demonstreze un efect evident asupra mecanismelor ce induc refluxul gastro-esofagian (C. Finizia et al., The effect of Cisaprid on oesophageal motility and lower function in pacients with gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 14 (1), 9-14).

Dana Mitrică

RECENZIE

PROGRESE ŞI PERSPECTIVE ÎN CHIMIOTERAPIA ANTIBACTERIANĂ

Mihai Nechifor, Cristina Vlase
Ed. "Viaţa Medicală Românească",
Bucureşti, 2001

Sub redacţia reputatului profesor Mihai Nechifor şi a colaboratoarei sale, doamna ing. Cristina Vlase, un grup de specialişti a elaborat lucrarea **Progrese şi perspective în chimioterapia antibacteriană**, a cărei importanţă deosebită, pentru toţi cei implicaţi în lupta cu bolile transmisibile, este evidenţiată în prefaţa cărţii de către şeful clinicii de boli infecţioase, prof. dr. Vasile Luca.

De-a lungul existenţei sale, sănătatea şi viaţa omului au fost supuse riscului infecţiilor şi infestaţiilor, iar preocupările pentru prevenţia şi combaterea acestora sunt reflectate, între altele şi în realizarea unei game extrem de diversificate de produse antibacteriene şi antiparazitare.

Descoperirea penicilinei, în urmă cu peste şase decenii, a fost urmată de producerea unui număr tot mai mare de antibiotice şi substanţe antibacteriene şi antiparazitare, de sinteză chimică. Asemenea eforturi ştiinţifice şi economice au reprezentat răspunsul necesar tendinţei agenţilor patogeni de a găsi mijloace de neutralizare a acţiunii microbicide a diverselor preparate utilizate în practica medicală cu scopuri preventionale şi îndeosebi terapeutice.

În cele 9 capitole, lucrarea la care ne referim prezintă progresele realizate, obstacolele şi perspectivele în ce priveşte: rezistenţa bacteriană la antibioticele beta-lactamice; rezultatele obţinute în sinteza unor substanţe cu acţiune antimicrobiană; studii privind stabilitatea medicamentelor antibacteriene; evaluări asupra stabilităţii medicamentelor antibacteriene şi a rezistenţei microbiene la antibiotice; cercetări de microbiologie clinică pentru actualizarea chimioterapiei cu antibiotice; progrese în domeniul antibioticelor glicopeptidice; profilul toxicologic al fluorochinolonelor; aspecte fiziopatologice şi clinico-etiologice în infecţiile comunitare; consideraţii asupra cauzelor eşecului antibioterapiei. Toate capitolele întregesc, în mod fericit, valoarea lucrării. Se remarcă însă implicaţiile deosebite, teoretice şi practice, ale datelor incluse în capitolul: **"Rezistenţa bacteriană la antibioticele beta-lactamice. Inhibitori de beta-lactamază - utilizări terapeutice"**, redactat de dr. ing. Cristina Vlase, de la S.C. "Antibiotice" S.A. Iaşi. Între alte aspecte prezentate se aminteşte că "Rezistenţa bacteriană are numeroase consecinţe: în plan social, tratarea pacienţilor infectaţi cu microbi rezistenţi necesită un timp mai lung de spitalizare, riscul de deces este mai mare, iar tratamentele se fac cu medicamente mai scumpe". Şi, mai departe: "Dintre strategiile de contracarare a rezistenţei bacteriene utilizarea terapeutică a inhibitorilor de β-lactamaze a constituit un real succes. Combinarea antibioticelor β-lactamice, faţă de care s-a instalat rezistenţa, cu inhibitori de β-lactamază a avut şi are un impact deosebit, conducând la creşterea vieţii utile a antibioticelor". Este, de asemenea, important de menţionat inserarea, în acelaşi capitol, a informaţiilor privind "Produsele farmaceutice - asociaţii de antibiotice β-lactamice cu inhibitori de β-lactamază autorizate în România" şi "Perspectivele utilizării inhibitorilor de β-lactamază".

Un interes particular prezintă şi capitolul **"Cauzele de eşec ale antibioterapiei"** redactat de dr. Carmen Cristescu şi colab., în care sunt sintetizate, la un înalt nivel ştiinţific, principalele cauze implicate în falsul eşec, eşecul dependent de bolnav, cel indus de antibioticul utilizat şi eşecul care este în relaţie cu particularităţile agentului patogen. Toate aceste aspecte sunt analizate şi prezentate într-un mod accesibil pentru toate specialităţile, atât din medicina preventivă cât şi cea care se preocupă de terapia diferitelor forme ale infecţiei.

În ansamblul său, lucrarea este o realizare de certă valoare teoretică şi practică, scrisă şi structurată într-un stil accesibil diferitelor categorii de specialişti, de unde o adresabilitate deosebit de largă, completând cu succes bibliografia ştiinţifică dedicate de domeniu atât de vast al patologiei infecţioase.

Prof. Dr. A. Ivan

VIAŢA SMN

SOCIETATEA DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE ÎN PERIOADA APRILIE - OCTOMBRIE 2001

LUNA APRILIE

1. SECŢIA FARMACOLOGIE (2 aprilie)
a) Modulatorii metabolismului leucotrienelor - actualităţi şi perspective terapeutice
Prof. Dr. M. Nechifor
b) Mecanisme de acţiune ale medicamentelor antidepresive (referat în cadrul doctoratului)
Dr. Cristina Văideanu

2. SECŢIA NEUROLOGIE (2 aprilie)
a) Paralizia facială periferică - consideraţii clinice etiologice si terapeutice
Prof. Dr. Felicia Ştefanache
b) Boala mitocondrială - discuţii pe marginea unui caz
Dr. Aurora Constantinescu

3. SECŢIA PEDIATRIE (5 aprilie)
a) Nefropatie de reflux - Clinica a IV-a Pediatrie
b) Malformaţie congenitală de cord complexă - Clinica I Pediatrie
c) Sindromul blefarofimoză - ptoză-epicantus inversus - Clinica a IV-a Pediatrie

4. SECŢIA OFTALMOLOGIE (11 aprilie)
a) Actualităţi în tratamentul degenerescenţei maculare legate de vârstă (referat general)
Dr. D. Brănişteanu
b) Panuveita de origine necunoscută (caz clinic)
Dr. V. Rusu, Dr. D. Puiu
c) Experienţa clinică cu utilizarea valvei Ahmed în chirurgia glaucoamelor refractare
Prof. Dr. D. Chiseliţă, Dr. C. Marcu, Dr. V. Rusu, Dr. I. Antohi, Dr. D. Apătrăchioae
d) Progrese în chirurgia cataractei (film video)
Prof. Dr. D.Chiseliţă
e) Prezentare de medicament. PML - Firma SIFI
Carmen Luţuc

4. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (19 aprilie)
a) Relaţia obezitate, hipertensiune arterială esenţială, hiperinsulism (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Elena Lungu
b) Abordări actuale ale intoxicaţiei cu insecticide organo-fosforice în clinica medicală (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. O. Petriş
c) OFLOXACIN - rapid, eficient şi sigur în tratamentul infecţiilor respiratorii şi urinare - Firma Leciva
Dana Palaghiu

5. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (24 aprilie)
JOURNÉE FRANCOPHONE MÉDICALE
Réunion de Constitution de l'Unité d'Epidemiologie Clinique - UEC de lasi
Allocutions:
- **Paul Elie Lévy - Directeur du Centre Culturel Français de lasi**
- **Prof. Hélene Pellet - Doyen responsable du RECIF, Faculté de Médecine Lyon Grange Blanche**
- **Prof. Valeriu Rusu - Doyen de la Faculté de Médecine de lasi**

Presentation du livre „La recherche clinique - de l'idée a la publication"
Dr. Pierre Duhaut, responsable Roumanie du RECIF France
Presentation de l'édition roumaine du livre „Cercetarea clinică - de la idee la publicare"
Conf. Dr. Tr. Mihăescu, Conf. Dr. Doina Azoicăi, Lector Carmen Dinescu

6. SECŢIA ENDOCRINOLOGIE (25-27 aprilie)
VI-eme module d'enseignement francophone: Actualités en endocrinologie et pharmacovigilance
J.P. Bercovici (Brest), H. Ythier (Roubaix), F. Grigorescu (Montpellier), M. Ollangnier (Saint-Etienne), E. Zbranca, Voichiţa Mogoş, Corina Găleşanu, Carmen Vulpoi, Cristina Preda, D.D. Brănişteanu (Iaşi)

7. SECŢIA CHIRURGIE *(26 aprilie)*

a) Cancere mamare local avansate
Conf. Dr. C. Diaconu, Dr. L. Ştirbu, Dr. G. Hau, Dr. D. Ghenghe, Prof. Dr. Cr. Dragomir

b) Stadializarea ideală a cancerului gastric, un ţel prea îndepărtat ?
Dr. D. Andronic

c) Stenoză coledociană benignă la o pacientă cu lupus eritematos sistemic
Prof. Dr. Cr. Dragomir, Dr. V. Gavrilovici, Dr. Al. Grigorovici

d) Reconstmcţia pierderilor de substanţă consecutive cancerelor de planşeu bucal
Prof. Dr. D. Gogălniceanu, Dr. D. Pieptu, Conf. Dr. Carmen Vicol, Prof. Dr. Eugenia Popescu, Dr. V. Costan

8. SECŢIA PNEUMOLOGIE (27 aprilie)

a) Un caz de chirurgie toracică fortuit la Roman
Dr. D. Arvătescu, Dr. Gabriela Popovici

b) Locul terapiei cortizonice per os în astmul bronşic
Conf. Dr. Tr. Mihăescu

c) Considerente asupra cercetării fundamentale si operaţionale a tulburărilor respiratorii provocate de azbest
Dr. R. Hreniuc, Dr. Doina Popovici

d) Aspecte hematologice în pneumologie
Dr. Elena Popa

e) Detecţia precoce a NPB
Dr. B.D. Grigoriu

f) Toracoscopia în pleureziile maligne
Dr. C. Mitrofan

LUNA MAI

1. SECŢIA BIOINGINERIE (2 mai)

Organizarea sistemului de sănătate. Dileme sau perspective pentru mileniul al III-lea
Dr. C. Dobre - CAS Iaşi

2. SECŢIA GASTROENTEROLOGIE (10 mai)

Aspecte noi în tratamentul ARDS
Prof. Dr. Klaus C. Geiger - *Universitatea* Freiburg

3. SECŢIA ENDOCRINOLOGIE (10 mai)

Inseminarea artificială intrauterină - indicaţii. Tratamentul spermei in vitro (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Maria Cristina Ungureanu

4. SECŢIA STUDENŢI (10-13 mai)

The *II*-nd International Congress for Medical and PhD Students "STOP TB"

5. SECŢIA FARMACOLOGIE (15 mai)

a) Progrese în cedarea controlată a medicamentului
Prof. Dr. M. Nechifor

b) Actualităţi şi perspective în terapia HTA esenţiale (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Mihaela Bulintis

c) Receptorii imidazolinici. Implicaţii normale si patologice (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Alis Stroe

6. SECŢIA PEDIATRIE (17 mai)

a) Sindrom hemolitic şi uremic - Clinica I şi a IV-a Pediatrie

b) Chist hidatic pulmonar - Clinica a II-a Pediatrie

c) Sindrom malformativ complex - Clinica Chirurgie Infantilă

7. SECŢIA OFTALMOLOGIE (18-19 mai)

A XXXVII-a Reuniune Anuală a Oftalmologilor "Patologia chirurgicală a segmentului anterior al globului ocular"

8. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (24 mai)

a) Tratamentul vasodilatator în insuficienţa cardiacă (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Liliana Slătineanu

b) Conceptul *modern în tratamentul hipertensiunii* arteriale esenţiale (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. D. Iliescu

c) DIACORDIN - O alternativă viabilă în tratamentul hipertensiunii arteriale - Firma Leciva
Dana Palaghiu

9. SECŢIA DERMATOLOGIE (24 mai)

Conferinţa regională de Dermatologie "Zilele Gh. Năstase"

10. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (29 mai)

Simpozion: "A.D. CORNELSON: 100 de ani de la naştere"

a) A.D. Cornelson - Contribuţii la dezvoltarea sectorului de igienă în medicina preventivă
Prof. Dr. Doc. Gh. Zamfir

b) A.D. Cornelson - dascăl de renume al şcolii medicale ieşene
Prof. Dr. Viorica Gavăt

c) A.D. Cornelson - director al ISP Iaşi, organizator de sănătate publică
Conf. Dr. Luminiţa Iancu

d) Profilaxia îmbolnăvirilor psihice determinate de factorii de mediu, viaţă şi muncă (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Mihaela Irimia

e) Date actuale privind etiologia multifactorială si prevenţia artrozelor (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Viorica Lefter

f) Prezentarea sintezei tezei de doctorat cu tema: "Boli cerebrovasculare şi factorii ce le condiţionează în populaţia adultă din localităţile judeţului Vaslui"
Dr. Felicia Atanasie

10. SECŢIA CHIRURGIE (30 mai)

a) Surgery for carcinoma of the rectum
M.R. R.S.H. Lane - Consultant Surgeon, London UK

b) Chirurgia cardio-vasculară în Iaşi la început de mileniu
Dr. Gr. Tinică şi colab.

c) Valoarea lambourilor temporo-parietale în procedeele reconstructive ale teritoriului oro-maxilo-facial
Prof. Dr. D. Gogălniceanu, Prof. Dr. Eugenia Popescu, Prof. Dr. Carmen Vicol, Dr. Marlena Bădăluţă, Dr. C. Mihai, Dr. V. Costan

d) Montarea laparoscopică a cateterelor de dializă peritoneală
Prof. Dr. E. Tîrcoveanu, Dr. C. Bradea, Dr. Laura Florea, Dr. A. Covic, Dr. M. Diaconu, Dr. Tr. Ţăranu, Dr. A. Angheluş

e) Rolul cefalosporinelor din generaţia a III-a Lyforan în practica chirurgicală - Firma Medicarom
A.Stoica

LUNA IUNIE

1. SECŢIA DE MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (20 iunie)

a) Tratamentul insuficienţei cardiace - aspecte generale (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Ana Maria Boantă

b) Principii moderne în terapia intoxicaţiei cu insecticide organo-fosforice (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr Ovidiu Petriş

c) Fiziopatologia complicaţiilor macrovasculare ale diabetului zaharat (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Bela Belovici

d) Tramal în tratamentul durerii - Firma Grunenthal
Dr C. Apetrei

LUNA IULIE

1. SECŢIA FARMACOLOGIE (11 iulie)

a) Acţiuni ale icosanoizilor la nivel digestiv (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Vasilica Matei

b) Tehnici experimentale utilizate în studiul farmacodependenţelor (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. D. Chelărescu

2. SECŢIA FARMACOLOGIE-ALGEZIOLOGIE (11 iulie)

a) Informare privind Congresul European asupra tratamentului actual al durerii acute, cronice si canceroase - Lugano, Elveţia , 1-3 iunie 2001
Prof. Dr. O.C. Mungiu

b) Aspecte actuale privind farmacologia substanţelor miorelaxante (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Xenia Patraş

LUNA SEPTEMBRIE

1. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (20 septembrie)

a) Noutăţi în imunopatogenia poliartritei reumatoide (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Codrina Chiriac

b) Efectele biologice ale etilismului cronic (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. A. Krasniqi

c) Plavix - noi perspective terapeutice în sindroamele coronariene acute - Firma Sanofi
Dr. Liliana Pădureanu

LUNA OCTOMBRIE

1. ÎNVĂŢĂMÂNT POSTUNIVERSITAR - SEARĂ ANATOMO-CLINICĂ

a) Disecţia de aortă ascendentă cu sindrom Marfan
Dr. Liliana Slătineanu

b) Imagistica în tumorile benigne şi maligne ale colonului
Dr. V. Fotea

c) Pseudomixom peritoneal
Dr. A. Angheluş

2. SECŢIA PEDIATRIE (4 octombrie)

a) Malformaţie complexă reno-uretrală - Clinica a IV-a Pediatrie

b) Tumori cardiace - Clinica I Pediatrie

c) Boala Castelman - Clinica a IV-a Pediatrie

3. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (18 octombrie)

a) Explorări imagistice în stenoza hepatică (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. S. Leica

b) Aportul unor metode si tehnici funcţionale neinvazive în diagnosticul hipertensiunii arteriale (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Roxana Flavia Ciofea

c) Kreon - în afecţiunile pancreatice - Firma Solvay Pharma
Dr. Diana Zamosteanu

4. SECŢIA FARMACOLOGIE (22 octombrie)

a) Informare privind schimburile de experienţă de la Freiburg, Lyon şi Saint-Etienne
Prof. Dr. O.C. Mungiu

b) Fiziopatologia durerii viscerale (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Liliana Tărţău

c) Date actuale privind implicaţiile fiziologice şi farmacologice ale unor aminoacizi şi oligopeptide (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Irina Jaba

5. SECŢIA PEDIATRIE (25 octombrie)

a) Aspecte clinico-epidemiologice şi terapeutice în nefroblasom
Dr. Leilia Maimescu

b) Aspecte de patologie renală în evoluţia bolilor oncologice la copil
Prof. Dr. O. Brumaru, Dr. R. Muller, Dr. Ingrid Miron

c) Harmatom mezenchimal de perete toracic: dificultăţi de diagnostic şi tratament
Dr. Doina Mihăilă, Prof. Dr. D. Moraru, Dr. E. Cîrdei, Dr. G. Aprodu, Dr. Ingrid Miron, Dr. M. Georgescu, Dr. A. Vlad, Dr. Lăcrămioara Butnaru

6. SECŢIA CHIRURGIE (25 octombrie)

a) Indicaţii de tratament chirurgical în ulcerul gastro-duodenal
Dr. M. Păcurariu, Dr. Lidia Andriescu, Prof. Dr. Cr. Dragomir

b) Valoarea lambourilor temporoparietale în procedeele reconstructive ale teritoriului oro-maxilo-facial
Prof. Dr. D. Gogălniceanu, Prof. Dr. Eugenia Popescu, Prof. Dr. Carmen Vicol, Dr. Marilena Bălăduţă, Dr. C. Mihai, Dr. V. Costan

c) Factori predictivi în evoluţia gravă a leziunilor corozive acute ale tubului digestiv superior
Conf. Dr. Cristina Dăscălescu, Dr. Lidia Andriescu, Dr. C. Pleşca, Dr. L. Dodu, Dr. D. Timofte

d) Seprafilm - membrană biodegradabilă antiaderenţială
Pavlou Vasilios

7. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (31 octombrie)

a) Impactul îmbătrânirii populaţiei asupra familiei, comunităţii şi statului (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Elena Marinescu

b) Actualităţi - Informaţii

INDEX ALFABETIC - AUTORI

Aelenei D. 151
Aelenei N. 151
Alexa O. **379**, **579**, 763, **810**
Alexander A. 307, 493
Alexandru C. 157
Ambăruş V. 756
Andrei A. 570
Andriescu L. **769**
Andronic D. 353, 573
Andruseac G. 157
Anistoroaei D. 147
Anton C. **43**, **740**
Anton E. 43, **161**, 740
Anton M. 343
Antonoaie M. 769
Anuţa C. 778
Apostol D. 111,
Aprodu S.G. **111**
Artenie A. **265**, **462**
Artenie R. 265, 462
Artino D. 288
Artino M. **288**
Astărăstoae V. 77
Axenie E. 376
Azoicăi D. **127**, 628
Badicuţ I. 137
Balan G. 646
Baran Tr. **401**
Bădescu L. 490
Bădescu M. 490
Bădărău A. 288
Băra I.I. 565
Bărbat Gh. 83
Bârza M. 356
Beldiman D. 544
Benchea B. 799
Bigiu S. 353
Bild E **55**
Blidaru I. **19**
Bocancea D. 379
Bocşan I.S. 721
Bogdănici C. **109**, 803
Boişteanu D. 11
Boişteanu P.C. 633
Boldureanu D. **157**
Bortă B. 785
Bortă C. 143, 368, 690, 785
Borza C. 509
Bosnea D. 137
Boza C. 143, 690
Bradea C. 105, 353, 356, **570**
Braha E.E. **223**
Brănişteanu D. 326
Brănişteanu D.D. 95
Brătescu G. 606
Bredeţean O. 69, 815
Brînză M. 143, 552, 690
Brumaru O. 111
Brumboiu I. **721**
Buiuc D. 137
Burdujan A. 669
Burlea M. 803
Burlui V. 143, 151, 368, 552, 785, 790
Butcovan D. **509**
Butnaru E. **278**
Buţureanu Şt. **229**
Caba D. **359**
Carasievici E. 127
Carja L. 247
Carlson G. 307, 493
Catrinoiu D. 331
Căruntu I.D. 514, **790**
Cheregi C. 297
Chernichow P. 721
Chifan M. 573
Chihuhu-Amparan L. 133
Chiruţă R. 657
Chisăliţă I. 509
Chişleag Fl. 229
Cianga C 19, **218**, **425**
Cianga P. 218, 425
Cijevschi-Prelipcean C. **682**
Cinotti L. 638
Ciobanu D.G. 95
Ciobanu G. 795
Ciobanu I. 368, 790
Ciobanu O. **795**
Ciochină Al.D. 69, **173**, 815
Ciocoiu M. **490**
Ciornea L. **49**, 475
Circo E. **331**
Circo S. 331
Ciulei A. 552
Ciupilan C. 244
Cojocaru M. 326
Colev Luca V. 469
Coman A. 518
Coman G. 133
Corcaci D.C. **301**, 536
Corcaci R. 301
Cosovanu A. 504, 756
Costache C. 359
Costăchescu G. 161
Costăchescu Gh. 161
Costin D. **803**
Costin H. **386**
Costuleanu A. 700
Costuleanu M. 121, **313**, 326, 700
Costuleanu N. 121, 313, 700
Cotrutz C. 662
Cotrutz C.E. 662
Covic A. **651**
Covic M. 462, 651
Cozma T. 379
Creangă D. 565
Crumpei F. 105, 573
Cuciureanu D. 431
Daniil C. 570
David C. 382
Dănilă Gh. 169
Dănilă N. **353**, **573**
Dănilă R. 769
Diaconescu V. 527
Diculescu D. 693
Dimache M. **260**
Dimofte G. **307**, **493**, **527**
Dobrescu G. **210**
Dorneanu O. 693
Dorobăţ C. 301
Dorofteiu M. 297
Dragomir Cr. 769
Drăgean A. 715
Drăgotescu I. **304**
Drug V.L. 173, 260, 740
Duca E. **187**, **233**, **481**
Duma O. **549**
Dumitrache D. 301
Filimon M. 31
Filimon O. 31
Filip Fl. 343
Filip F. 121, **326**
Filip R. **133**,
Filipoiu F. 677, 705, 715
Fîntînaru R. 301, 536
Floareş Gh. **191**, **407**
Florea N. 570
Foia L. **121**, 313, 326
Forna N. **151**
Forţu L. 570
Fratu C. 490
Gavrilescu C. **317**
Gavrilescu S. 111
Găleşanu C. 95
Georgescu M. 343
Georgescu N. **763**, 810
Georgescu Şt. 105, 356
Gheorghiu D.C. 685
Ghiorghiu Ş 49, 55
Ghiuru R. **756**
Gliga M. 83
Goga L.M. **23**, 662
Gorduza D. 343
Goţia D.G. 111, **343**
Goţia S. 499
Grădinaru I. 363, 560
Grigoraş C. 283, 509
Grigoraş I. 527
Grigore M. **674**, 705
Grigoriu B. 77
Grigoriu C. **77**
Grigoriu-Merchez M. 127
Grigorovici M. 575
Gusbeth-Tatomir P. 651
Haba D. 552
Haulică I. **11**, 462, **602**, **633**
Hergea D. 721
Hermeziu B. 499
Hodorog D. 431
Hopulele D. 55
Hothazie C. 803
Huidovici 288
Hurjui J. 31, 317

Hurmuzache M. 536
Iacob Gh. **69**, **815**
Iacobovici A. 693
Iancu L.S. **37**
Ignat L. 785
Ilcenco D. 127
Indrei A. **117**, 151, 247, 338, 674, 705, 708
Indrei L.L. 799
Ionescu C. **606**
Ionescu C.R. 23, 662
Ionescu D. 806
Ionescu D.L. **101**, **746**
Ionescu S.D. **669**, 756
Ionescu O. **806**
Irving R. 307, 493
Isloi A. 527
Ivan A. 127, **628**
Jaba I.M. **444**
Knieling A. 708
Leca D. 536, 778
Lionte C. 31
Little R. 307, 493
Luca C. **536**, 773
Luca Cr. 715
Luca M. 304
Luca V. 127, 301, 486, 536, 773, 778
Luncanu I. 444
Lupaşcu Cr. **105**, 356
Lupaşcu C. 105
Lupaşcu C. 544
Lupaşcu I. **165**, **382**
Lupu G. 685, 715
Macsim E. **541**
Malgarinos G. **251**
Mârţu S. 151, 363
Micle L. 297
Miftode E. **486**, 536, **778**
Mihai V. **283**
Mihailovici M.S. 509
Mihalache D. 536, 778
Mihalache Gr. **705**
Mihăescu T. 283, 509
Mihăilă D. 570
Milea L. 343
Miron L., 49, **475**
Mitu F. **89**, **733**
Mitu M. 89, 733
Mocanu V. **469**
Mogoş V. 95
Moldovanu R. 105
Morăraşu C. **143**, **368**, **552**, **690**, **785**, 790
Morăraşu G. 143, 368, 552, 690, 785
Mungiu O.C. 317, 444
Munteanu D. 317
Munteanu G. 359
Munteanu M. 111
Munteanu M. **185**, **405**,
Munteanu V. 111, 343
Murariu I. 343,
Mureşan M. **297**
Muşat E. 55
Neagu B. 11
Nechifor M. 117, **438**
Nedelcu D. 111
Negru D. **685**, 708
Negru I. 359, 685
Nemţoi Gh. 151
Neumann C.P.P. **391**, **583**
Niculescu D. 570
Novac C. 359
Olaru C. 143
Paiu C. 343
Palel G. **518**
Pandele G.I. 89
Pasnicu L. **147**
Pavel A. **565**
Pavel M. 121
Pavelescu M. 326
Păcurar V. 297
Păcurariu M. 769
Păduraru D. 322, **338**, 457, 521, 579, 677, 685, 705, **708**, 715
Păduraru I. **31**
Păduraru L. 322, 338, 457, **521**, 677, 708
Păsăreanu M. **372**
Pătraşcu I. 165
Pătrăşcanu I. 382
Petraru D. 803
Petrescu E. 326
Petrescu Gh. **700**
Petreuş T. 514
Petriş O. 31
Petrovanu R. 518
Pintilie D. 715
Plămădeală P. 372
Pleşa A. **254**
Pleşa C. 353
Poiată A. 137
Pojar A. 721
Popa A.S. 803
Popovici I. 499, **504**
Preda C. 95, 533, 749
Prelipcean C.C. **63**
Prescorniţă G.L. 573
Pricop F. 229
Pricop M. **237**
Pristavu L. 147
Proca M. 278
Radu V. 359
Răileanu C. 247
Răileanu I. **638**
Rezuş C. 504, 756
Rogojină O. 690
Rotariu Cr. 386
Roznovanu S. 359, 382
Rudnic E. 773
Rusu Ş.M. 693
Rusu V. **7**, **207**, 583, **623**, 638, **693**
Sabadis L. 778
Sabău M. **83**
Savu B. 111
Săilă V. 313
Sârbu V. 348
Scripcariu D. 127
Scripcaru L. 127
Scutariu M.D. **244**
Scutariu M.M. **272**, 363
Silva-Sanchez J. 133
Slătineanu S. 19
Slătineanu S.M. 700
Stamatin M. 521
Stan C. 338, 708, 715
Stanciu C. 43, **213**, 254, 260, **423**, **626**, 646, 740
Stanciu O.G. **451**
Stătescu M. 317
Stefanidis E 778
Stoica A.R. 469
Stoica O. 223
Stratan L. 763
Straticiuc S. 343
Stratone A **657**
Stratone C. 657
Suditu G. **533**, **760**
Suditu N. 359
Şandru V. 669
Şaramet A. 31
Ştefanache F. **431**
Ştefănescu C. 638, 693
Şorodoc L. **322**, 338, **457**, **677**, 708, **799**
Şorodoc A.N. 457, 677
Tamaş C. 338
Taraşi C. 573
Tatarciuc M.S. 391, **560**, 583
Târcoveanu E. 105, 353, **356**
Teodorescu I. 536
Toma A. 533, 760
Topoliceanu Fl. 657
Tovarniţchi S. 669
Trifan A. 423, **646**
Trifan M. 565
Tuchiluş C. **137**
Turcu T. 301, 536, **773**
Ţăranu T. **514**, **575**
Ţăranu Tr. 514, 575,
Unc O. **348**
Ungureanu D. 121, 326, 518
Ungureanu M. **169**,
Ungureanu M.C. 95, 749, 806
Untu C. 363
Ursache M. 272, **363**, 560
Vasiliu O.M. 23, **662**
Vieru L. 376,
Vintilă D. 353
Vlad A. 803
Vlad Al. 111
Vlahovici Al. 565
Voicu L. 376,
Voiculescu M. 760
Voitcu M. **376**
Voroneanu M. 272
Vulpoi C. **95**, 533, **749**, 806
Waskiewicz M. 317
Zaharia I. 799
Zamfir C.L. 117, **247**, 705
Zamfir M. **715**
Zbranca E. 95, 469, 749, 806

INDEX ALFABETIC - CUVINTE CHEIE

Abortion 157
Acromegaly 143
Actinic keratosis 514
Action potentials 83
Adenocarcinoma 509
Adhesion 229
Aged NIDDM 518
AGEs 265
Agmatine 438
Alcoholic cardiomiopathy 504
Alopecia areata 533, 760
Aluminium 151
Amelogenesis 372
Amenorrhea 469
Angiotensin II 700
Annual incidence 778
Antenatal corticosteroids 521
Anterior arch 368
Antibody 127
Antioxidative enzymes 11, 499
Apoptosis 23, 117, 662
Arterial ligatures 715
Arthroplasty 763
AT_1 receptor internalization 700
Atherogenesis 31
ATP-ase reaction 514
Attitudes about abortion 157
Auditory conduct 247
Autoimmune hepatitis 799
Auto medication 317

Bartonella infection 486
BCG 359
Benign tumor 161
Biologic active compounds 69,
Blood donor 127
Breast cancer 55, 237, 348
Bromocriptine 806
Bronhopulmonar carcinoma 509

Callus accumulation 565
Cancer in elderly 55
Carbachol sensitization 326
Cardiovascular risk factors 651
Carditis 251
Cartilage engineering 247
CEA 161
Cellular cancer 662
Ceruloplasmin 297
Chronic dacryocystitis 803
Chronic pancreatitis 646
Coherent microcapsule 490
Common peroneal nerve 338
Communication 376
Compression hip screw 810
Computer tomography 685
Constipation 173
Coronarography 322
Coronary anatomosis 457, 677
Coronary artery 322, 677
Coronary artery dominance 322
Coronary artery malformations 457, 677
Coronary dilator action 169
Coronary heart disease 733
Coronary vessels anomalies 77
Cumulative effect 278
Cutaneous metastasis 576
Cyclic voltammetry 151
Cyclosporin A 313
Cystic hygroma colli 165
Cytochromes P450 223
Cytokines dynamics 307, 493
Cytotrophoblastic cyst 382

Dacryocystectomy 803
Death factor 23
Death receptor 23
Demographic features 778
Dental health communication 363
Dental technologies 583
Diabetic nephropathy 265, 462
Diabetes mellitus 490
Diastolic dysfunction 733
Digestive malignancy 353
Distal radius fractures 579
Doctor-patient relationship 690
Domperidone 451
Dyphencyprone 760
Dyslipidemia 518

Eating disorders 469
Echo-endoscopy 63
Elastic cartilage 247
Electrocardiography 746
ELISA 37, 304
Endodontically treated roots 560
Endometrial hyperplasia 237
Epidemiological process 127
Epidermoid carcinoma 509
Esophageal cancer 213, 254
Esophageal sphincter 43
Esophageal pH-metry 260
Essential arterial hypertension 756
Exercise testing 89
Exocrine pancreatic insufficiency 646
Extended spectrum beta-lactamases 137

FcRn 218
Fecal incontinence 173
Feto-maternal relationship 19
Femoral neck fractures 763
Fever diagnosis principles 233, 481
Fever of unknown origin 233, 481
Fibrinolysis 288
Fixed restoration 391
Fluorescence spectra 565
Fluorochinolones 301, 536
Free radicals 499, 504
Freiberg infraction 379
Functional capacity 89
Functional genomic 633

Gastric cancer 251
Gastric pacing 451
Gastroparesis 451
Gastroesophageal reflux disease 43, 251, 260, 740
Gaudent S alloy 151
Genu valgum 343
Genu varum 343
Germinal center 425
Giardia intestinalis 304
Gingival overgrowth 313
Glomerular filtration rate 462
Glucose metabolism 638
Glu T 638
Growing factors 247

Handwriting analysis 386
HCV infection 37
Heartburn 740
Heart failure 89
Heat shock proteins 674
Helicobacter pylori 251
Hepatitis C virus 127
High endothelial venule 425
High-risk pregnancy 382
HIV/AIDS 549
HIV/AIDS-TB association 283
Hormone replacement therapy 237
Human embryo 705
Hydatic cyst 573
Hypergravitation 288
Hyperprolactinemia 806
Hypermutation 425
Hypertension 101, 462, 651

Idazoxane 438
IgG catabolism 218
IgG materno-fetal transfer 218
IL6 307, 493
Image processing 386
Imidazoline receptors 438
Immune priviledge 662
Improved adaptation 391
Infectious etiology 233, 481
Inferior mesenteric artery 715
Infertility 674, 806
Insular transplant 490
Insulin dependent diabetus mellitus 331
Intestinal ischemia 708
Intra membranous ossification 790
Intra-oral camera 363
Ischemic preconditionation 11
Ischaemic heart disease 746
Isoelectric point 133

Juvenile delicvent risk factor 545
Juvenile rheumatoid arthritis 499

Köhler II disease 379

Laparoscopic treatment 105, 356
LDL oxidated 31
Left hemi-paresis 573
Left ventricular hypertrophy 651
Leukemia therapy 815
Life-threatening neonatal distress 521
Lipid peroxidation 11, 504
Liver cirrhosis 63, 682
Liposome 121, 700
Locally advanced 55
Lung cancer 49
Lymph nodes 425
Lymphocites traffic 425

Magnetic carrier 69, 815
Magnetic drug targeting 815
Magnetic separation 69
Malign tumor 161
Mandible 368, 790
Marginal fit 391
Megaureter 111,
Mesosigmoid 715
Metal stent 213
Metanephros 705
Metastatic liver cysts 570
Metoclopramide 451
Microalbuminuria 462
Microlaparoscopy 229
Middle ear 244
Mitotic index 565
Moiré fringes 583
Molecular genomic 633
Morphologic lesions 514
Multiresistance 763
Mushroom poisoning 799
Myastenia gravis 769
Myocardial infarction 322
Myocardial ischemia 77

Nebivolol 756
Nebulization 326
Neurotransmitters 657
Nicorandil 169
Nicotinic acid 169
Nitro-oxy-ethyl-amine nitrate 169,
NK cell 19
Non-typhoid Salmonella 133,
Non-verbal communication 690
Nuchal edema 165

Obstructive uropathy 111
Occlusal dysfunction 552
Ocular domestic violence 109
Odontogenesisi 790
Opiod treatment 444
Oral cancer 272
Oral hygiene 147, 363
Ortopantomography 143
Outer membrane proteins 133
Ovarian axis 469
Ovarian cancer, 237
Ovarian cystadeno-carcinoma 576
Ovarian cysts 105
Over denture 560
Overlay 560
Oxidative stress 504

Pancreas neoplasia 570
Papillary muscle 83
Parkinson's disease 386, 431
Parkinson's gene polymorphism 431
Parkinson's genetic factors 431
Pathogenesis 265
Pelvic floor exercises 173
Pelvic pain 229
Periodontal status 147
PET 638
Pharmaceutical marketing 376
Pharmaceutical services 376
Pharmacogenetics 223
Phenitoin 705
Physiom 633
Pitting corrosion 151
PKC 265
Polyamines 121
Portal hypertension 63
Pregnancy 43, 740
Prematurity 521
Prevention 272, 549
Prolactinoma 806
Prostaglandin $F_2\alpha$ 117
Pulmonary tuberculosis 693

Radicalar species 11
Reactive oxygen species 297
Reactive species 31
Rehabilitation 368
Renal cancer treatment 475
Renal disease 541
Renal failure 462
Renal transplantation 651
Renin angiotensin system 669
Reproduction 674
Reproductive system 117
Resistance phenotype 133
Resistance to penicilline 773
Revascularization 708
Reverse over jet 147,
RIBA 37
RNA 313
RT-PCR 37
Rubinstein-Tabri syndrome 803

Salmonella 536
Salmonelosis 301
Sanitary reform 721
Sarcoma 570
Screening 254, 348
SDH-ase reaction 514
Seed germination 565
Side effects 317
Small renal cell carcinoma 685
Smoking 49
Speech 244
Spinal epidural abscess 778
Spontaneous bacterial peritonitis 682
Staging laparoscopy 353
Sterility 229
Stomatognathic system 552
Streptoccocus pneumoniae 773
Subacute thyroiditis 749
Sudden death 77
Superficial bladder tumor 359
Superior mesenteric artery 708
Surface measurements 583
Surgical results 769
Surgical treatment 343
Synaptosome 121

Tamoxifen 297
Tc-99m MIBI uptake 693
Temporo-mandibular disorders 553
Temporo-mandibular joint 143
Thyroid disease 533
Thyroid nodule 95,
Thyroid ultrasonography 95, 749
Thyroiditis recurrence 749
Thyroxin treatment 95
TNFα 307, 493
Toxic metals 278
Transmembrane Ca^{2+} fluxes 121
Tracheal responsiveness 326
Trochanteric fractures 810
Tuberculosis 283
Tumor therapy 815

Undifferentiated carcinoma 509
Upper digestive haemorrhage
    diagnostic errors 527
Upper mediastinum 573
Uterine NK cells 19
Utero-placental circulation 382

Varicocele 356
Vasa nervorum 338
Vascular risk 331
Velo-pharyngeal sphincter 244
Verbal communication 690

White-Bland-Garland syndrome 457,
    677
Wilms tumor 541

Xenobiotic 223

Zeolites 795

18F FDG 638
24 hours pH monitoring 740

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Autorii sunt rugați în mod deosebit să respecte cu rigoare aceste instrucțiuni, deoarece manuscrisele redactate neconform cu recomandările redacției nu vor fi acceptate.

MANUSCRISELE SE PRIMESC LA REDACȚIA REVISTEI MEDICO-CHIRURGICALE (SEDIUL S.M.N. IAȘI, BD. INDEPENDENȚEI, NR. 16) ÎN FIECARE JOI ÎNTRE ORELE 13^{30}–15^{00}

Avizul științific asupra conținutului articolelor trimise la redacția Revistei Medico--Chirurgicale Iași se va obține numai prin referenți științifici externi. În vederea publicării articolelor, observațiile și sugestiile referenților vor fi respectate întocmai.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi : lucrări originale (6 pagini) ; referate generale (8 pagini) ; cazuri clinice (4 pagini) ; editoriale, note (3 pagini) ; recenzii etc. (1 pagină)

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel :

INTRODUCERE
MATERIAL ŞI METODĂ
REZULTATE
DISCUŢII ŞI CONCLUZII
BIBLIOGRAFIE

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu *litere de rând*, *bold* şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. Trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate ; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Rugăm autorii să ia în consideraţie recomandările de mai jos :

Rezumatul :

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	Nu va include : * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model:

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract): Colagen disease are principitated...

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă cele menţionate în INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Textul articolului va fi scris cu caractere de 12 pts la 1,5 rânduri.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1).

Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate;
- fotografii scanate la o rezoluţie de 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, **fişier original** (*.TIFF, *.JPG);
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, **fişier original** (*.XLS, *.CDR etc.).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului:

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului:

TABELUL III

Date analitice comparative

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text.

Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Lista referinţelor în ordine alfabetică, va fi plasată la sfârşitul textului şi se vor include doar referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei:

Revistă:

1. Rad G.L., Coulet P.R., Spinal Epidural Abcess, *Anal Lett*, 1996, 26 (7), 193-198.

Carte:

1. Snider I.R., *Introduction to Modern HPLC*, eds. Gooding K.M., Kirkland J.J., Ed. Marcel Dekker Inc., New York, 1990, 301-332.

sau menţionarea unui capitol dintr-o carte:

1. Pandiom M.R., Fischer D.A., Immunoradiometric Assays, in: *Handbook of Endocrine Research Techniques*, eds. C.G. Scanes, Ed. Academic Press Inc., New York, London, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform cu normele internaţionale (INDEX MEDICUS).

- Articolele vor fi trimise şi copiate pe dischetă, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0), dar nu se va renunţa la trimiterea materialului listat.

Tiparul executat la S.C. Polirom Co S.A.
6600 Iaşi, Calea Chişinăului nr. 32
Tel.: (032) 230323; Fax: (032) 230485